

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N

THÈSE

673

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean, Louis, Eugène NANCELLE

Né le 28 Mai 1910 à Paris

La Vaccination curative de la Tuberculose
Résultats cliniques

Président : Camille SOULA, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean, Louis, Eugène NANCELLE

Né le 28 Mai 1910 à Paris

La Vaccination curative de la Tuberculose Résultats cliniques

Président : Camille SOULA, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE .
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER...
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHE (G.)..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique médicale.

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
GATELLIER ...
de GAUDART
d'ALLAINES..
LEVEUF
MOULONGUET..
MOURE
QUENU
FEY

Clinique chirurgicale

MM.

ECALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique obstétricale

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé
LEDoux-LEBARD
RUPPE
WEIL-HALLE

Education physique.
Radiologie clinique.
Stomatologie.
Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER .. Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.
 HUGNENIN ... Anatomie Pathologique.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

A MON PERE

*Lui offrir ce travail eut été ma plus grande joie, à lui qui sut
éveiller en moi et me transmettre le goût de la Médecine.
Que l'Honneur de sa vie me serve d'exemple !*

(In Memoriam).

A MA MERE

*Toute mon affection ne saura jamais reconnaître sa tendresse
et son dévouement de tous les instants non plus que tous les
sacrifices qu'elle a accepté pour me permettre de mener à bien
mes études.*

AUX MIENS, A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
A L'HOPITAL ET L'ECOLE PRATIQUE

AUX PROFESSEURS DE LA FACULTE DE TOULOUSE

A M. le PROFESSEUR CAMILLE SOULA,

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Toulouse, qui nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse.

A notre Grand Ami et très vénéré maître le Dr Louis RAMOND,

Officier de la Légion d'honneur, Médecin de l'Hôpital Laënnec, au savoir clinique si étendu joint à l'érudition médicale la plus sûre et la plus précise, à qui nous devons notre formation première et qui ne nous a ménagé ni son appui ni ses conseils éclairés, notre témoignage de très profonde reconnaissance et de plus vive affection.

A Monsieur le Docteur Henri ROUVIERE,

Officier de la Légion d'honneur, Croix de guerre, Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Paris, Membre de l'Académie de Médecine, qui nous a fait comprendre et aimer l'Anatomie, par son enseignement lumineux et son inépuisable patience à expliquer le moindre détail rebutant.

A Monsieur le Professeur Agrégé JOUSSET,

Chevalier de la Légion d'honneur, Médecin honoraire de l'Hôpital Laënnec, qui nous a fait le meilleur accueil dans son service et auprès de qui nous avons appris à nous servir de l'Allergine, notre plus respectueux souvenir et l'expression de notre vive admiration. (In memoriam).

A M. le Docteur Joseph PERISSON,

Ancien interne des Hôpitaux, Ancien Chef de Clinique à la Faculté ; Lauréat de l'Académie de Médecine et de la Faculté de Médecine, Médecin légiste, nos remerciements très chaleureux pour les renseignements qu'il nous a donnés et que nous pensons avoir fidèlement interprétés.

A M. le Docteur Paul GUERIN,

Ancien Chef de Clinique à la Faculté, Médecin Assistant à l'Hôpital Bichat, qui nous a toujours encouragé et soutenu de son appui amical.

A M. le Docteur POUMEAU-DELILLE,

Pour ses excellents avis, en toute amitié

A M. le Docteur Albert VAUDREMER,

Officier de la Légion d'honneur, Maître de Conférences à l'Ecole des Hautes Etudes, nous adressons le témoignage de nos sentiments très reconnaissants pour les éclaircissements qu'il nous a fournis au sujet de ses travaux.

A M. le Docteur Henry GAY,

Ancien Chef de Clinique obstétricale à la Faculté de Médecine de Toulouse, notre plus chaleureux témoignage de reconnaissance pour son accueil si cordial et sa si généreuse hospitalité.

A Monsieur le Médecin Général COT,

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueux souvenir.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel Jacques PESME,

Professeur Agrégé au Val-de-Grâce, en souvenir ému de sa paternelle sollicitude à notre endroit et de ses précieux conseils pleins de sagesse.

A Monsieur le Professeur Pierre FREUNDLER,

Professeur de Chimie à la Faculté des Sciences, qui a su nous communiquer sa foi et son goût pour la Chimie et nous convaincre de son importance pour le Médecin.

A Monsieur le Docteur Georges BOHN,

Professeur de Zoologie à la Faculté des Sciences, qui nous a donné avec sa science profonde et étendue une vue d'ensemble des grands problèmes de la Biologie générale dégagant de l'immensité et la multiplicité des faits, l'essentiel avec la plus grande clarté.

STAGES

- M. le Professeur CARNOT
- M. le Professeur DELBET.
- M. le Professeur JOUSSET
- M. le Docteur GAUTIER
- M. le Professeur MATHIEU
- M. le Docteur BAUMGARTNER
- M. le Professeur GREGOIRE
- M. le Professeur Marcel LABBE
- M. le Professeur LENORMANT
- M. le Docteur René BENARD
- M. le Professeur LARDENNOIS
- M. le Professeur LEREBoullet
- M. le Docteur Louis RAMOND
- M. le Professeur GOUGEROT
- M. le Professeur GUILLAIN
- M. le Professeur VIGNES
- M. le Professeur LEMIERRE
- M. le Professeur VELTER
- M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE
- M. le Professeur CHEVASSU
- M. le Professeur LEMAITRE

TABLE DES MATIERES

1) Introduction	11
2) Quelques données sommaires sur le B. K. au point de vue bactériologique	15
1) Morphologie et voile	17
2) Polymorphisme du B. K.	22
3) Y a-t-il une unité des bacilles tuberculeux ..	25
4) Cycle du Bacille de Koch et ultravirus ..	33
3) Les principaux vaccins anti-tuberculeux	37
1) Quelques généralités	37
2) Quelques mots sur les premières techni- ques et les travaux expérimentaux. Clas- sement des vaccins	38
3) Les principaux vaccins antituberculeux..	44
1) Bactériothérapie	44
2) Antigénothérapie	70
4) Examen critique de leurs indications respectives. Ceux qu'il faut retenir	133
5) Quelques données nouvelles à la lueur des recher- ches récentes	137
6) Conclusions	139
7) Bibliographie :	
1° Ouvrages généraux	141
2° Bibliographie particulière à chaque auteur ..	143

INTRODUCTION

S'il est un problème délicat à aborder, c'est bien celui du traitement spécifique de la tuberculose. En effet, par les espoirs qu'ont suscité les essais des premiers chercheurs et qu'ont amplement déçu les résultats, on s'est tenu, par la suite, sur une prudente réserve.

Les tentatives des travailleurs isolés, qui obstinément se sont acharnés à extraire du B.K. des substances immunisantes, ou tout au moins tendant à consolider le terrain tuberculeux, se sont poursuivies dans un silence presque total. Et cependant, malgré les études décevantes, le dogme que la tuberculose n'est pas une maladie à immunité, partant l'inutilité de ces travaux, des résultats ont été obtenus. De furieuses controverses se sont élevées; avec un certain recul, nous pouvons, à l'heure actuelle, juger la tâche des auteurs opiniâtres sur la base des faits acquis.

De l'ensemble de l'immense labeur accompli se dégagent maintenant des directives, des conclusions et des espoirs fondés.

Il ne saurait être question dans ce modeste travail de vouloir démontrer comment on peut concevoir les recherches pour obtenir un vaccin type et vraiment spécifique. Notre but plus pratique est de dégager les indications d'un certain nombre de préparations et de faire connaître comment utiliser avec fruit les meilleurs des

vaccins antituberculeux et ce sans danger pour le malade. Nous le ferons sans parti pris, nous basant sur les faits uniquement et aussi ne concevant qu'un but : ne pas aggraver par une thérapeutique intempestive l'état d'un malade déjà profondément attaqué.

Il est hors de doute que nous ne pouvons demander à un produit biologique de fermer des cavernes béantes, d'arrêter des hémoptysies foudroyantes, de supprimer une fièvre emportant un malade rongé par la phtisie, mais il est en notre pouvoir d'arrêter dans son processus invasionnel quelque visage qu'il emprunte, le mal tuberculeux, de le stabiliser, de le juguler. La vaccinothérapie antituberculeuse agissant contre une affection à marche habituellement chronique ne peut avoir les indications de la vaccination ordinaire, qui agit par choc violent. (Nous ne pouvons envisager contre elle un « propidon » par exemple). L'expérience nous a suffisamment instruit d'ailleurs par le choc catastrophique déclanché par les fortes doses de tuberculine, de proscrire rigoureusement cette méthode de notre thérapeutique.

Ce que nous essaierons, c'est de neutraliser progressivement les toxines, de mettre par étapes le sujet en état de résister à l'action du B.K., d'arriver à un état d'allergie nous appuyant sur la loi de Marfan (1886), basée sur la clinique (cette loi veut qu'un organisme ayant déjà subi l'imprégnation tuberculeuse et ayant triomphé de celle-ci se trouve dans un état allergique suffisant pour être à l'abri d'un autre contagé par une souche plus virulente), et sur le phénomène de Koch, constatation analogue sur le plan expérimental (un cobaye déjà tuberculisé résiste et élimine une autre infection de bacilles tuberculeux).

Naturellement, nous agirons avec toute la prudence que commande le *dilemme* posé par le phénomène de Koch : ou supersensibilisation ou allergie, et nous n'oublierons pas non plus que partout ailleurs, les lois de la Biologie et de la Médecine ne sont que des approximations très larges et, de ce fait, nous serons toujours sur nos gardes.

Ces principes posés, nous pouvons aborder quelques généralités très brèves sur le B.K. qui, en remettant en lumière quelques-unes de ses propriétés, nous amèneront logiquement à parler des différents vaccins antituberculeux, à faire leur examen critique à la lueur de la seule clinique et enfin dans une dernière partie à dégager ceux qui méritent d'être retenus, les données que nous enseignent leurs protagonistes, l'appoint que ces différents auteurs apportent à la connaissance du B.K. et de sa biologie, les possibilités qu'ils nous permettent d'espérer pour préparer de véritables vaccins spécifiques antituberculeux et aussi les vues nouvelles que ces recherches peuvent amener dans l'étude de la Bactériologie et de la Biologie.



DEUXIEME PARTIE

LE BACILLE DE KOCH

Historique.

C'est un bacille assez particulier et qui a son individualité propre, le mettant bien à part des autres.

Découvert en 1882 par Robert KOCH, il a permis de signer bactériologiquement l'unité des lésions tuberculeuses, lumineusement pressentie par le grand Laënnec sur de simples documents anatomiques (1810). Nous devons avant d'aller plus loin rendre justice au Médecin militaire VILLEMEN qui, le premier, a démontré que la tuberculose était due à un virus, précédant les travaux de KOCH de 17 ans.

Anatomie pathologique.

Les lésions qu'il crée ont un caractère particulier : c'est le processus de caséification. Cette dégénérescence spéciale donne un aspect gras, onctueux, aux destructions du tissu noble. C'est la lésion spécifique du bacille et qui lui donne une physionomie si particulière. Ce microbe frappe les organes d'une sorte de dégénérescence amyloïde (ce n'est qu'une grossière comparaison) y détruisant toute organisation et réduisant le tout en une substance amorphe que les anciens cliniciens avaient comparée à du fromage.

Ce caséum se collecte en abcès froid ou s'évacue en cavernes : c'est la substance des tubercules de SYLVIVS et MORTON.

Du point de vue microscopique, le processus est plus complexe et les anatomopathologistes ont ramené la lésion tuberculeuse à trois types bien définis :

On distingue en effet :

- 1) *des follicules (tubercules miliaires) : infection par voie lymphatique ou sanguine.*
- 2) *des réactions fibrineuses : infection par voie canaliculaire.*
- 3) *des réactions de sclérose cicatricielle : dans certains cas ce sont des lésions calcifiées où les B.K sont emmurés mais gardent leur virulence.*

1) Les Follicules.

La lésion essentielle ou élémentaire est la *cellule géante* de LEBERT, formée de lymphocytes qui ont fusionné et encerclent le B.K. Autour une couronne de cellules épithélioïdes puis de cellules embryonnaires. Le tout est le follicule tuberculeux de KÖRSTER. Ce processus est banal. L'organisme réagit aussi bien contre le tréponème ou un corps étranger par la formation de cellule géante. Ce qui l'est moins est la suite. Le B.K. végète, déverse ses toxines, les cellules de l'organisme qui cherchent à l'englober sont frappées de mort, les follicules confluent et constituent la granulation tuberculeuse.

Quand les granulations tuberculeuses se produisent sur toute la surface du poumon, c'est la granulie ou tuberculose miliaire.

Quand les lésions ulcéro-caséuses se généralisent avec une marche foudroyante, c'est la phthisie galopante.

2) *Réaction fibrocatarrhale.*

Il y a desquamation des cellules alvéolaires du poumon puis exsudation de fibrine : on a un bloc pneumonique (lobe) ou lobulaire (Bronchopneumonie).

Pour les séreuses, il se produit un même phénomène : il y a production de sérosité fibrineuse et de leucocytes.

3) *Réaction de sclérose cicatricielle.*

Le conjonctif se tasse et circonscrit le B.K. qui peut garder sa virulence.

Bactériologie du Bacille de Koch.

1) *Morphologie - Le Voile.*

Quant à la morphologie du Bacille de Koch : c'est un bâtonnet à extrémités généralement arrondies, de 1 à 5 ou 6 μ de long sur 0 μ 4 de large. On peut donc distinguer des formes longues, moyennes et courtes.

Cette bactérie peut revêtir d'autres aspects que nous décrirons un peu plus loin.

Difficilement colorable (longue imprégnation) par le Gram et les colorants usuels, il prend une coloration élective, le Ziehl-Nielsen (coloration par la fuchisine phéniquée du bacille et du fond de la préparation par le bleu de méthylène).

Cette méthode permet de mettre en évidence deux caractères tinctoriaux du B.K. et de le caractériser comme tel : l'alcool et l'acidorésistance : la fuchisine phéniquée fixée sur le B.K. n'est détruite ni par l'alcool ni par l'acide dilué (acide nitrique au 1/3 ou acide sulfurique au 1/4, ou acide chlorhydrique au 1/10).

La méthode de Mûch (1) permet de constater l'existence d'une structure granuleuse du corps bacillaire. Les granules de Mûch mis ainsi en évidence ont pu être colorés en 10 minutes par André PHILIBERT. Il les a baptisés corpuscules chromophiles. Ils sont au maximum de 6 par bacille (Koch) mais leur nombre est très variable.

Le bacille de Koch a une composition chimique très spéciale et a fait l'objet d'études très poussées de GORIS et A. LIOT. Il comprend des graisses dans une proportion de 8 à 40 %. L'extrait total des graisses réunissant les extractions par l'alcool, l'éther, le chloroforme, donne des graisses neutres, des glycérides et des acides gras, acides butyrique, caproïque, laurique, palmitique et stéarique.

Outre les acides gras, TAMURA a isolé une cire insaponifiable : le mykol, GORIS un ester : l'hyalinol.

BAUDRAN, FROUIN et TAMURA ont trouvé un phospholipide voisin de la lécithine, LOBSTEIN du cholestérol à l'état de traces. Il semblerait qu'il s'agisse, pour ce dernier corps, d'une confusion avec le Mykol. En plus il y a des pigments et des corps volatils aromatiques.

Le Bacille tuberculeux renferme peu de toxines diffusibles, ses toxines sont vraisemblablement endoplasmiques. Malgré tous les efforts des expérimentateurs nous ignorons la nature réelle de la ou les toxines tuberculeuses. Ils n'ont pu qu'isoler des produits artificiels, ils nous

(1) On mordance 24 ou 48 heures au violet de Gentiane phéniqué à 37° selon la formule : Violet de Méthyle B. N. Sol. alc. sat. 10 cc.
Phénol à 2 % 100 cc.
puis ou iode en allongeant le temps habituel de 10 à 12 sec. à 1 à 5 minutes, on traite par l'alcool, puis par l'acide chlorhydrique à 3 %.

ont du moins éclairé quelques problèmes pathogéniques sur cette affection. Le bacille tuberculeux selon AUCLAIR et L. PARIS a des poisons nécrosants, il a aussi un poison vasodilatateur, une ectasine (BOUCHARD). Cette ectasine abonde dans la tuberculine de KOCH, c'est ce qui explique les poussées congestives génératrices d'Hémoptysies que détermine cette substance chez les tuberculeux pulmonaires (A. PISSAVY).

Le docteur L. CUGUILLIÈRE a signalé de son côté au 1^{er} Congrès de la Tuberculose à Barcelone, en 1910, qu'HOBARCZOVSKI aurait démontré que les toxines tuberculeuses s'unissent à l'acide urique pour former des tétraurates colloïdaux qui ne passent pas par le filtre rénal. Peut-être y a-t-il là un moyen de les recueillir et de les isoler pour les analyser ?

Pour le sujet qui nous concerne, il est utile ici de noter l'évolution des colonies du bacille.

La forme bâtonnet se rencontre dans les tissus pathologiques, mais d'autres formes peuvent se présenter : cultivé sur gélose, le B.K. peut donner une forme de bacilles velus. Le B.K. peut se présenter bien autrement encore en dehors de la forme homogène : on rencontre un bacille granuleux sur fond rose, aspect en chaînette de streptocoque, le bacille en langue de chat de SPENGLER, une forme avec gros renflement central et extrémités amincies, une forme molinifome, etc... Dans certains tissus (par inoculation soit dans le cerveau, soit dans le rein) il prend un aspect en amas actinomycosiques et en formes renflées en massue. Cet aspect serait banal puisque d'autres microbes le prennent quand ils ont affaire à une résistance particulièrement vigoureuse et de ce fait non propre au B.K.

Dans une culture sur bouillon, dans un matras, le B.K. peut prendre par conglomération un aspect tout à fait différent.

Il se forme au bout de quelque temps à la surface du liquide une sorte de membrane plissée, cohérente, de structure très complexe. BEZANÇON et PHILIBERT ont eu l'idée ingénieuse d'en faire l'étude histologique et lui ont donné son nom : *le voile*.

Qu'ont-ils constaté ?

Le voile se compose de 3 couches :

1° *La substance cyanophile.*

C'est la trame de la colonie. Elle se dispose en bandes, en travées irrégulières limitant des espaces clairs entre ses mailles. Ces travées sont composées de filaments orientés suivant le grand axe de celles-ci, comme, par exemple, les fibres collagènes du tissu conjonctif. Ces filaments ne se ramifient pas. Cette substance n'est pas acido-résistante : elle se colore par le bleu de méthylène.

2° *Substance fuchsinophile.*

Ce sont les corps bacillaires, les bâtonnets disposés dans les travées de substance cyanophile. Ils paraissent *se développer aux dépens des filaments cyanophiles*. Ils prennent la fuchsine et sont nettement alcool et acido-résistants.

3° *Corpuscules chromophiles ou granulations de Mùch.*

Gros grains réfringents, plus fortement colorés que les corps bacillaires *disposés parfois dans les bacilles rouges*, quelquefois dans les filaments aberrants. Se colorent en violet foncé par la triple coloration de FONTES (Gram, fuchsine, bleu).

Comment ces éléments se répartissent-ils dans le voile ?

Le voile jeune ne comprend que de la substance cyanophile. Au bout de quelques jours les filaments cyanophiles se chargent de bâtonnets acidorésistants dans lesquels apparaissent les corpuscules chromophiles. Dans les vieilles cultures la substance cyanophile est dégénérée et usée, les bâtonnets acidorésistants sont presque totalement disparus, mais les corpuscules chromophiles innombrables criblent la substance cyanophile, orientés en files parallèles dans les filaments, rappelant par leur dispositions la présence des bâtonnets.

La substance cyanophile engendrerait les bâtonnets qui donneraient à leur tour après *une existence éphémère*, des corpuscules chromophiles. Logiquement Koch avait voulu voir des spores dans ces corpuscules ou granules de Mûch, mais ces corpuscules ne présentent pas les caractères de véritables spores bactériennes. Elles ne résistent pas à la chaleur, ni à la dessiccation, mais paraissent des formes durables du bacille.

Le parasite de la tuberculose aurait ainsi deux sortes de reproduction : marcottage à partir du cyanophile, germination des corpuscules chromophiles. Le premier mode existerait dans les cultures, le second dans les repiquages et la vie parasitaire. Y a-t-il dans la vie du B.K. un cycle analogue *in vivo* ?

Depuis une trentaine d'années des chercheurs ont rapproché ces faits classiques du développement du B.K. avec d'autres constatations exposées immédiatement à la suite et qui sont venues compliquer le problème en suggérant l'idée d'un polymorphisme du B.K.

2° Polymorphisme du B.K.

En effet, à côté du B.K. classique que nous connaissons enfermé dans sa carapace cireuse le mettant à l'abri de nos agents thérapeutiques habituels, nous avons vu décrire dans l'étude du voile un B.K. qui n'était déjà plus qu'un stade éphémère du parasite de la tuberculose. Ensuite le D^r A. VAUDREMER nous a fait connaître un B.K. poussant sur milieu pauvre, ayant perdu ses caractères qui l'identifiaient pour nous : plus d'acido et alcoolrésistance, plus de tuberculine. Ainsi, nous avons pu savoir que ces caractères n'étaient pris que sur milieu de culture riche et n'avaient plus qu'une valeur contingente en rapport avec la composition de ce dernier (d'après les travaux d'ARONHSON et de LYDIA RABINOVITCH).

En cultivant le B.K. sur un milieu pauvre en présence de filtrat d'*Aspergillus Fumigatus* (qui semblerait empêcher la production de tuberculine) le D^r VAUDREMER a obtenu un nouveau bacille sans tuberculine, cyanophile, de structure granuleuse et diffusant une toxine diffusible détruite par la chaleur entre 60 et 70° : il a perdu son alcool et son acidorésistance. C'est cependant bien un bacille tuberculeux, il en a gardé toute la toxicité : une culture de quinze jours tue le cobaye. De jeunes bœufs de 300 kgs sont foudroyés en quelques minutes par l'injection intraveineuse de 4 cc. d'une émulsion contenant un milliard de germes au cc.

Ce Bacille pousse à basse température : il vit à 22° et même se développe à 15°, température suffisante pour les *B. paratuberculeux*.

D'autres auteurs ont pu produire des formes différentes de B.K. Le Professeur FERRAN, de Barcelone, dès octobre 1897, dans une communication à l'Académie des Sciences, note l'aptitude saprophyte du bacille de Koch, ses affinités avec le bacille du Typhus et le b. Coli. Il a obtenu des B.K. tellement dégradés qu'il avait pu à volonté leur donner ou leur retirer les caractères du B.K. et tuberculigènes. (Ces faits sont d'ailleurs en discussion).

Selon lui, le bacille de la tuberculose dériverait d'une *bactérie saprophyte* intestinale dépourvue d'acidorésistance, produisant des lésions inflammatoires. Ce microbe pourrait évoluer en donnant quatre formes successives créant un circuit fermé.

En effet, il y aurait d'abord :

- 1) la forme α : bactérie saprophyte initiale ;
- 2) la forme β : dérive de la précédente après passage sur le cobaye. Plus riche en lipides ; plus difficile à cultiver en milieux ordinaires ;
- 3) la forme ε : B.K. typique naît de la forme précédente, soit progressivement, soit par mutation brusque ;
- 4) la forme γ : forme involutive du B.K. typique et régression vers le saprophyte.

AUCLAIR en 1903, VAUDREMER en 1921, ont retrouvé des formes bactériennes qui ont pu être comparées aux

bacilles de FERRAN. Cependant, le D^r A. VAUDREMER fait quelques réserves sur la forme saprophytique dont il ne s'est que peu occupé, mais qu'il a pu constater, déterminer, par trois passages au cobaye, une tuberculose typique chez cet animal.

FERRAN prépare un vaccin avec ses bacilles modifiés (bactérie α) et en vante les résultats. L'application systématique de ce vaccin en Espagne et en Argentine aurait fait diminuer la tuberculose et régresser ses formes atypiques.

Cette vaccination a été étudiée par CALMETTE et MAS-SOL, qui n'en ont pas confirmé les résultats.

Des auteurs lyonnais très sérieux et dont A. PHILIBERT nous garantit la rigueur de conduite d'expériences, Saturnin ARLOING et Paul COURMONT, ont fait aussi des recherches qui sont à rapprocher des travaux de FERRAN.

Par agitation continue des cultures sur bouillon (cultures homogènes) forçant celles-ci à végéter dans le liquide et non en surface, ils ont obtenu fréquemment des bacilles non acidorésistants qu'ils appellent des bacilles nus.

AUCLAIR en 1903, VAUDREMER en 1921, ont obtenu des cultures homogènes et retrouvé ces formes.

Ces bacilles offrent de grandes ressemblances avec les bacilles typhiques ; ils sont un peu mobiles (formes jeunes S. ARLOING), plus ténus, plus courts que ces derniers, rectilignes ou contournés, en T, en Y, en massue et ramifiés dans des cultures à 44° ou sous pression (S. ARLOING). Ces bacilles peuvent reprendre à volonté le caractère des B.K. typiques, d'autre part ils se rapprocheraient singulièrement des bacilles tuberculeux des animaux à

sang froid et aussi des bacilles tuberculoïdes, et l'on se demande s'il pourrait y avoir des formes de transition entre ces derniers et ces formes si curieuses.

3° *Y a-t-il une unité des bacilles tuberculeux ? Quelle est leur parenté avec les bacilles paratuberculeux ?*

S. ARLOING et P. COURMONT ont été très frappés de la ressemblance de leurs bacilles nus et des bacilles pisciaires (B.K. des animaux à sang froid) : ils sont mobiles, ciliés, poussent sur bouillon glyceriné, peuvent vivre à basse température (végètent de 23 à 25°, sont tués par une température dépassant 32°), donnent des cultures grasses sur milieux solides. Des chercheurs ont essayé de trouver une parenté du B.K. et de ces bacilles et résoudre le dilemme : le bacille pisciaire est-il un microbe voisin du B.K. des animaux à sang chaud ou est-il un bacille humain adapté au poisson ?

Une première série d'expériences ont démontré qu'il est très difficile d'adapter le B.K. au poisson. Il y végète, mais ne semble pas créer de lésions. NICOLAS et LESIEUR ont échoué dans cette tentative.

Ils ont inoculé des crachats de tuberculeux pendant huit mois à des carpes. Les animaux sacrifiés étaient indemnes mais *contenaient des bacilles*. Le B.K., d'autre part, conserve toute sa virulence dans le corps des poissons (COMBEMALE, HORRMANN, MORGENROTH, BERTARELLI et BOCCHIA).

Une deuxième série est plus satisfaisante : elle s'adresse à la grenouille. Le bacille pisciaire, qui n'est pas virulent pour les animaux à sang chaud, est pathogène pour la grenouille qui est son animal réactif.

DUBARD, BATAILLON et TERRE inoculent des B.K. à des poissons ou à des grenouilles et les bacilles qu'ils retrouvent dans les lésions sont des bacilles *pisciaires*. DIEUDONNÉ et HERZOG font subir au bacille humain plusieurs passages sur la grenouille et obtiennent un virus tuant la grenouille. Les lésions de la grenouille contenaient des bacilles qui, pathogènes pour les animaux à sang froid, avaient perdu toute virulence pour les animaux à sang chaud et présentaient tous les caractères des bacilles *pisciaires*. La transformation, pour être lente, n'en est pas moins certaine (BEZANÇON et PHILIBERT). Il semble donc démontré que le bacille *pisciaire* est un bacille des animaux à sang chaud qui s'est adapté ou réadapté aux animaux à sang froid (nous verrons plus loin l'explication de cette dernière hypothèse).

Le bacille que l'on trouve chez la tortue est proche parent du bacille *pisciaire*. En 1903, FRIEDMANN annonça qu'il avait fait la preuve qu'il existait un bacille analogue au bacille *pisciaire* chez la tortue marine. Dans les poumons d'une tortue marine du parc Zoologique de Berlin, que l'on croyait tuberculisée par son gardien qui la nourrissait tous les jours et qui était tuberculeux avéré, il avait été possible de mettre en évidence un bacille du type *pisciaire*. Était-ce un bacille autonome ou un B.K. adapté ? Personne ne le saura sans doute jamais. En se basant sur les données précédentes, il était tentant de faire un vaccin avec cette bactérie inoffensive pour l'homme. Ce qui fut fait. Le cobaye avec ce virus vaccin vivant serait immunisé contre le bacille de Koch virulent.

Mais LIBBERTZ et RUPPEL, après de très nombreuses expériences sur les bovidés et l'homme, ont démontré que les inoculations de ce microbe peuvent se montrer très dangereuses.

Les autres races de tortues, les serpents, la salamandre, ont un bacille qui se rapproche du bacille de la tortue marine et jouit des mêmes propriétés.

C'est pourquoi MOELLER injecta des crachats de tuberculeux à l'orvet et obtint un bacille pisciaire. C'est avec cette bactérie qu'il fait un vaccin qu'il essaya sur lui-même.

L'étude des bactéries des animaux à sang froid était intéressante à deux points de vue : les possibilités théoriques et pratiques qu'en ont tiré les chercheurs pour trouver un vaccin et les relations qui existent entre ces formes bacillaires et les bacilles paratuberculeux d'une part et celles qui peuvent s'établir entre les bacilles nus de COURMONT et les bacilles saprophytes de FERRAN avec les dits bacilles paratuberculeux.

C'est à cette intention que nous allons faire une comparaison entre les bacilles de FERRAN et de COURMONT.

Dès 1897 FERRAN avait pu dégrader une culture de B.K. à tel point qu'il avait pu leur donner ou leur retirer les caractères du B.K. et tuberculigènes. (Ces faits sont d'ailleurs en discussion). Cependant, avant lui, MALASSEZ et VIGNAL avaient déjà décrit, en 1883, des B.K. non acido résistants. Il est à remarquer la singulière parenté des bacilles de FERRAN avec les bacilles nus. J. COURMONT n'hésite pas, devant l'étrange ressemblance des bacilles nus avec les bactéries de FERRAN, à prononcer l'expression d'« état saprophytique » pour les caracté-

riser. Seraient-ce donc les mêmes bacilles que les deux auteurs auraient obtenus en usant de procédés différents?

Tout en resterait là si d'autres faits ne venaient compliquer le problème. DUBARD, BATAILLON et TERRE ont pu transformer *in vivo* des B.K. en bacilles pisciaires ou de grenouille, SORGO et SUESS en b. de l'orvet. W. KOLLE SCHLOSSBURGER et PFANNSTIEL de Francfort auraient, en 1921, transformé du bacille paratuberculeux ou saprophyte, en bacille tuberculigène par passages successifs sur le cobaye mais B. LANGE et W. STRAUSS n'ont pas réussi à reproduire les expériences de KOLLE soit avec des bacilles des animaux à sang froid, soit avec les bacilles tuberculoïdes. Ils croient de la part de KOLLE à une erreur de technique puisqu'ils ont employé les mêmes souches de passage. Cependant, les bacilles paratuberculeux très répandus, puisqu'on les rencontre dans le lait, le beurre, le fumier (MOELLER), les plantes (la fléole, graminée fourragère), les déjections, les eaux d'égout de Londres (HOUSTON) l'eau, chez l'homme même (bacille des trompettes, bacille du Smegma) *ont des caractères bien à eux* : coloration (méthode de Kühne), sero diagnostic (peu utile), culture (rapidité, milieux : poussent sur tous et aspect premier) ; l'inoculation au cobaye : (procédé de choix) ces bacilles n'étant pas inoculables en série. Enfin, les expériences de RODET et GALAVIELLE prouvent que l'erreur de KOLLE n'était pas inévitable. Ils n'ont pu obtenir le pouvoir tuberculigène transmissible en série du bacille de la fléole par passages successifs sur le cobaye et le lapin et n'ont pas réussi à tuberculiser le veau par injections répétées.

Pourtant, le bacille de la fléole donne chez le cobaye des nodules et des cavernes pulmonaires histologiquement proches du classique nodule du B.K et le lapin par inoculation intraveineuse donne des lésions avec cellules géantes et caséification.

Toutes ces expériences délicates devraient être reprises en grand et avec un contrôle rigoureux pour être vraiment démonstratives. De ces faits, on peut retenir que les B.K. peuvent *in vivo* être transformés au point d'en faire un vrai saprophyte semblant alors très proche du bacille paratuberculeux. Les bactéries de FERRAN, de J. COURMONT, et celles du D^r A. VAUDREMER, offrant de grandes similitudes entre elles, seraient parentes des bacilles pisciaires, eux-mêmes très voisins des bacilles tuberculoïdes.

Quant à la valeur des expériences sur la parenté du B.K. et du bacille des animaux à sang froid et sur la transformation de l'un dans l'autre, dit J. COURMONT, tout ce que nous savons sur la transformation et l'adaptation du B.K. aux différents organismes pour donner les types humains, bovins et aviaires, rend plausible cette transformation.

Quant à transformer des acido résistants (bacilles tuberculoïdes) en B.K. tuberculeux, ajoute-t-il, cela est à prouver.

André PHILIBERT admet que les bacilles tuberculoïdes peuvent être envisagés comme la souche originelle qui s'est adaptée à la vie parasitaire et est devenue pathogène pour l'homme. Cependant pour lui, ces bacilles sont très rares (Bacilles du beurre, des trompettes). Ce seraient suivant son opinion personnelle des bacilles tuber-

culeux vraisemblablement provenant de crachats disséminés par les tuberculeux et retournés à la vie saprophytique. Cette hypothèse nous paraît toute gratuite et nous sommes persuadés qu'il y avait des bactéries tuberculoïdes avant que les tuberculeux crachent leurs bacilles.

Ces considérations auraient une grande importance si elles se vérifiaient. Elles prouveraient l'unicité du Bacille de Koch. Elles expliqueraient pourquoi FERRAN a pu confondre les bacilles saprophytiques (bactéries^a) et les paratuberculeux pour parler de pandémie tuberculeuse. Elles laisseraient supposer que l'unicité du parasite adapté aux animaux à sang chaud (l'unanimité est à peu près faite sur ce point aujourd'hui) peut s'étendre à celle des animaux à sang froid et aux paratuberculeux abondants dans la nature adaptés à une vie saprophytique. Il se pourrait donc que ces derniers germes se soient les uns adaptés à la vie saprophytique dans la nature, les autres adaptés successivement aux poissons, aux batraciens, aux animaux à sang chaud et par passage successif d'hôte à hôte, ils aient acquis une virulence croissante et des caractères différentiels. Il faudrait donc supposer une tuberculinisation par vagues, les poissons ayant adopté ces derniers et celui étant adapté à ces derniers, dans un second « rash », se communiquant aux batraciens et ainsi de suite à l'homme. Ce qui appuierait les théories basées sur l'utilisation des bacilles des animaux à sang froid pour un vaccin et sur l'innocuité et cependant la parenté des bacilles employés pour cela.

D'autre part, les expériences de FERRAN, de COURMONT et de VAUDREMER permettraient au B.K. de retrouver, par des artifices de laboratoire, son ancienne forme de saprophyte et d'abandonner les caractères qu'il avait pris en s'adaptant à l'organisme humain.

Quoi qu'il en soit, bien des divergences subsistent et les auteurs ne sont pas tous du tout convaincus de l'unité du B.K. Pour les bacilles des animaux à sang chaud l'accord est à peu près fait, il n'y a plus que quelques discussions au sujet du bacille aviaire, plus différencié, plus difficile à ramener au type humain.

Ainsi, le Professeur JOUSSET se base sur des arguments de laboratoire (phénomènes d'immunisation), pour nier formellement toute parenté entre bacilles humains et bovins d'un côté, et bacilles aviaires de l'autre, bien qu'en 1914, se basant sur l'identité des tuberculines, il penchait pour l'unité. En effet, dans son étude sur la tuberculine, il nous dit :

« Lorsqu'on essaie les tuberculines humaines, bovi-
» nes, équines, *aviaires* ou les décoctions filtrées de ba-
» cilles homogènes, on trouve des résultats à peu près
» identiques quelle que soit la souche originelle, à condi-
» tion que la préparation soit correctement exécutée,
» c'est-à-dire que la préparation du liquide soit convena-
» blement exécutée, c'est-à-dire faite avec un même
» poids de bacilles secs du même âge et maintenus le
» même temps à l'ébullition dans leur bouillon généra-
» teur. »

La précipitation fournit le même volume de globulines. La cuti est semblable sur l'adulte ou l'enfant. Pendant quatre ans, il a été fait des essais dans trois ser-

vices hospitaliers parisiens (Richardière aux Enfants malades, Boulloche et Guinon à l'hôpital Bretonneau).

« De tout ceci on peut en inférer, et ces points précèdent » sentent un grand intérêt doctrinal, que toutes les tuberculines sont biologiquement identiques si l'on estime que tant vaut le produit, tant vaut le producteur, » force est d'admettre qu'aucune différence ne sépare ce qu'on appelle les races de bacilles tuberculeux. De telles constatations conduisent tout droit à la doctrine uniciste. »

Cependant, MAC FADYAN est si convaincu du contraire qu'il pense vacciner les bovidés avec du bacille aviaire et conseille vivement cette méthode.

Quant aux bacilles des animaux à sang froid, le doute est beaucoup plus répandu et les divergences d'opinions encore plus vives. Malgré tout, il nous a paru vraisemblable d'admettre la filiation du B.K. d'une souche saprophyte adaptée par passages successifs d'animal à animal jusqu'à l'homme.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de signaler la parenté de toutes ces formes bacillaires et les possibilités qu'elles offrent pour l'établissement de vaccins. Nous verrons d'ailleurs plus loin le parti qui en a été tiré. L'avenir nous dira s'il est exact que certains bacilles paratuberculeux, au lieu de végéter péniblement dans les milieux décrits plus haut, se sont adaptés en partant des formes les plus basses des vertébrés à une vie parasitaire. Cette question rejoindrait le problème des streptocoques passant du saprophytisme à la virulence.

4° Cycle du Bacille de Koch et ultravirus.

Précédemment, nous avons à plusieurs reprises insisté sur le fait constaté par F. BEZANÇON et André PHILIBERT, d'un cycle du bacille de Koch, ce dernier point nous intéressant plus particulièrement.

Dès 1910, FONTÈS attirait l'attention du monde savant sur ce fait : le B.K. se reproduit suivant un cycle fermé : il donne d'abord une forme cyanophile, des granulations cyanophiles, des bacilles cyanophiles, et des bacilles typiques acido résistants qui, à leur tour, donnent des corpuscules chromophiles qui, en germant, redonnent l'élément cyanophile. En plus, il annonçait une chose qui fit beaucoup de bruit, la filtrabilité du B.K. Cette bactérie pourrait prendre la forme filtrante pour franchir les filtres les plus serrés (Bougies Berckfeld, L2, L3 de Chamberland) et reparaitre en donnant d'abord une poussière cyanophile, des granulations cyanophiles, puis des B.K. typiques. C'est à cette occasion qu'il émit l'hypothèse d'un cycle du bacille. André PHILIBERT, dans ses travaux personnels, aurait constaté dans de vieilles cultures une partie du cycle, des corpuscules chromophiles se fragmenteraient, donnant du cyanophile, qui s'accroît peu à peu et arrive au bacille typique.

HOLLANDE, KAHN, font des constatations analogues. VAUDREMER confirme ces résultats, CALMETTE, VALTIS, DURAND, FERNAND ARLOING, ont poursuivi ces recherches dans un sens favorable et il semble qu'actuellement ces travaux subissent un temps d'arrêt, car tous n'ont pas retrouvé ces résultats et une polémique ardente s'est élevée.

HAUDUROY cependant, cite de nombreux auteurs qui ont pu obtenir des formes filtrantes, non seulement à partir de cultures, mais encore de produits pathologiques et les plus divers.

M^r le Professeur JOUSSET a trouvé de ces contradictions une explication séduisante dans sa simplicité. Ces résultats divergents seraient imputables aux bougies dont se servent les bactériologistes. Les bougies de porcelaine étiquetées de mêmes numéros n'auraient pas des pores rigoureusement semblables et une finesse de pâte identique. Cette remarque résoudrait ce problème d'une manière très élégante. Les bougies L3 tout à fait fines arrêteraient les bacilles tuberculeux, ce qui expliquerait l'impossibilité de reproduire le cycle, les autres seraient en possession de bougies moins rigoureusement étanches et laisseraient passer des formes cyanophiles. Ainsi, il n'y aurait donc pas d'ultravirus.

La réalité est peut-être moins simple, bien qu'une vérification soit facile.

Les expérimentateurs pourront contrôler si en usant d'un jeu de bougies de même numéro (dont au préalable la perméabilité plus ou moins grande aura été examinée sur échantillons au microscope), il y a passage des bacilles pour les unes et les autres non.

HAUDUROY n'envisage pas cette hypothèse. Pour lui, la préparation des produits intervient et il croit pouvoir imputer les échecs de filtration d'André PHILIBERT à ce qu'il aurait commis des fautes techniques en préparant les éléments pathologiques.

Cependant, d'autres faits militeraient en faveur d'un cycle. En tous cas, cette constatation aurait la plus haute

importance, car si ce cycle se poursuit *in vivo*, nous aurions des affections que l'on hésite à ranger dans le cadre des tuberculoses, qui n'auraient pas fait leur *preuve bactériologique* au B.K. classique et qui n'en seraient pas moins dues à cette bactérie. C'est en ce sens que tendraient les recherches de Mlle C. BRUN, Chef de laboratoire à la Faculté.

Toutes ces constatations, dont nous ne discuterons pas le bien-fondé, apportent des éléments nouveaux et intéressants parce qu'elles permettent de renouveler nos conceptions sur le B.K. et notre possibilité de lutter contre lui.

Elles établissent que le B.K. varie suivant le milieu qui lui est imposé et qu'il peut vivre avec des éléments beaucoup moins riches que ceux qui sont classiquement utilisés (milieux de PAULOWSKI, BEZANÇON et GRIFFON, DORSET, PETROFF, PETRAGNANI, LOWENSTEIN), en perdant ses caractères usuels et son invulnérabilité.

Ces quelques notions brièvement résumées vont nous permettre d'aborder l'étude des différents vaccins anti-tuberculeux et de comprendre pourquoi les différents auteurs ont adopté certaines méthodes. Ces brefs rappels étaient indispensables à l'intelligence de ce qui va suivre

TROISIEME PARTIE

LES PRINCIPAUX VACCINS ANTITUBERCULEUX

1° *Quelques généralités.*

Dès le début de la connaissance du Bacille de Koch, les chercheurs, dans un généreux élan, se sont efforcés de préparer bien vite des vaccins curatifs antituberculeux. A cet effet, ils ont d'abord appliqué, ce qui était parfaitement logique, la stricte observance de la discipline Pasteurienne et suivi le procédé classique employé pour la bactérie charbonneuse : tuer ou atténuer le bacille par la chaleur. Après quelques expériences de laboratoire donnant des espoirs, ils sont passés immédiatement à l'application pratique. Là commencèrent les déboires : le B.K. traité par le chauffage ne réalisa pas du tout les espérances mises dans ce mode de vaccination, et il se révéla toxique, même mort, pour les malades, fort peu actif au point de vue thérapeutique. Par conséquent, il fallut abandonner cette tentative, cause de bien des succès. Alors, sans se décourager, un peu partout de expérimentateurs prirent tout le temps voulu (temps mesuré au médecin pressé pour soulager le malade de passer de la théorie à la pratique), pour, dans le calme du laboratoire, trouver un procédé permettant de se ser-

vir des toxines du bacille ou l'atténuer pour en faire des vaccins curatifs. En somme, toutes les tendances ont oscillé entre ces deux pôles.

Malgré un formidable travail et une ingéniosité remarquable, il n'y eut que quelques essais qui furent dignes d'être mis en pratique et c'est de ceux-là seuls dont nous parlerons, laissant de côté des recherches fort intéressantes sans doute mais sans applications pratiques. Nous allons donc classer par techniques utilisées toutes les vaccinations curatives proposées et nous les passerons en revue en en faisant ensuite l'examen critique d'une manière objective et basée sur la clinique.

Avant tout, nous ferons un bref historique des premières tentatives et des techniques expérimentales employées qui ont conduit aux travaux modernes et nous examinerons les travaux contemporains dans l'ordre envisagé plus haut.

2° *Quelques mots sur les premières techniques et les travaux expérimentaux consécutifs.*

C'est CAVAGNIS qui, en 1886, fait le premier essai de vaccination par bacilles chauffés. STRAUSS constate que les bacilles chauffés donnent une certaine résistance aux animaux; elle est incomplète, à la réinfection on note des lésions moins importantes. Les bacilles morts inoculés dans le sang du lapin donnent des tubercules vrais mais non réinoculables (PRUDDEN et HODDENPYL, STRAUSS et GAMELEIA). C'est en se basant sur ces expériences, que STRAUSS et GAMELEIA font leur vaccin.

En 1889, GRANCHER et LEDOUX LEBARD proposent un vaccin à bacille atténué par chauffage, ils se basent sur

le fait que les bacilles desséchés sont atténués par le chauffage à 100° pendant 3 heures.

Mais il ne faut pas oublier que les bacilles tués par la chaleur sont toxiques (KOCH) et donnent suppurations, cachexie et mort du cobaye.

Ces tentatives peu heureuses pour cette raison, vont être éclipsées et retomber dans l'ombre devant les retentissantes déclarations de KOCH au sujet de la tuberculine, lors du congrès de Berlin, en 1890. C'est alors que les chercheurs se tournent vers ce nouveau mode de traitement et qu'ils essaient de multiples procédés pour trouver l'utilisation pratique de cette nouvelle venue : cette lymphé qui doit donner la solution du problème.

Ce premier essai de toxinothérapie occupe les auteurs pendant près de vingt ans, puis devant l'échec de cette médication, ils employèrent soit des agents chimiques, des passages par divers animaux pour atténuer le bacille ou enfin des virus vivants.

La tuberculine est donc étudiée par divers expérimentateurs sur les animaux. Ils utilisent le cobaye, le lapin, le chien, et font des inoculations sous-cutanées, les travaux se succèdent, DAREMBERG, GRANCHER et Hippolyte MARTIN (1890), BABÈS, COURMONT et DOR (1893), HÉRICOURT et Charles RICHET (1892), MAC FADYAN (1901), PEARSON et GILLIARD (1902).

KAPROLICK et VON SCHROTTER essaient l'inhalation d'un « Spray », en français, d'une pulvérisation de gouttelettes de tuberculine. Ils obtiennent de violentes réactions chez le tuberculeux pulmonaire. La méthode se révèle impraticable.

Ces expériences se révèlent aussi décevantes que celles du premier groupe. C'est alors que l'on revient aux bacilles. MARAGLIANO essaie des bacilles émulsionnés et tués à la chaleur avec adjonction de tuberculine administrés par scarification au bras (1903).

Nathan RAW (de Liverpool) et LANGER, préconisent chacun l'inoculation sous la peau de bacilles tués par chauffage.

CALMETTE et Maurice BRETON obtiennent une courte immunité chez les jeunes cobayes par des bacilles tués à 100° à la dose de 2 milligrammes de bacilles ingérés à 45 jours d'intervalle (1903).

A la même époque, BEIRING et ARLOING font leurs tentatives sur les bovidés.

Mais c'est surtout aux agents chimiques que l'on s'adresse pour atténuer les bacilles.

Jean CANTACUZÈNE, VALLÉE, Louis MARTIN et VAUDREMER dégraissent des B.K. soit par l'alcool méthylique et l'éther de pétrole ensuite, soit par la chaleur puis l'éther de pétrole, lavages à l'éther en série avec dessiccation intercalée. Ils obtiennent une immunité inconstante, accusée parfois, chez le veau et le cobaye. Cependant, les bacilles dégraissés ont une *toxicité moindre que les autres*. A fortes doses, ils tuent l'animal d'expérience. A doses moindres, ce dernier présente des lésions caséeuses avec réactions générales, mais il se rétablit.

MOUSSU, GOUPIL et VALLÉE traitent les bacilles par l'eau de Javel ou l'eau iodée et les injectent soit sous la peau du cobaye, soit dans les veines de jeunes bovins : ils obtiennent une résistance accusée des animaux.

NOGUCHI et MARXER usent de l'oléate de soude ou de l'ammoniaque, de l'acide oléique seul ou de la soude ; SALIMBENI se sert de la monochlorhydrine, DYCKE et MUCH emploient l'ovolécithine.

La glycérine, le galactose et l'urée furent essayés. RAPPIN l'essaie le premier, puis l'abandonne pour adopter les bacilles fluorurés.

RABINOVITSCH use du formol. Les vapeurs du formol atténueraient le B.K. Cultivé en présence de formol en petite quantité, il déterminerait, préparé en vaccin et inoculé sous la peau à la dose de 2 milligrammes, une résistance accusée du cobaye.

Parallèlement à ces recherches, d'autres auteurs se préoccupaient d'établir des vaccins à virus vivants.

GERARD WEBB et W. WILLIAMS ainsi que H. SELTER, inspirés des idées de ROMER essaient de vacciner de jeunes enfants par des doses faibles de bacilles virulents, méthode témérairement dangereuse et qui serait condamnée à l'unanimité si elle avait été poursuivie.

Le Professeur FRIEDMANN, de Berlin, préconisa un vaccin à base de bacille pisciaire et dont il dit merveille.

MOELLER lui indique le vaccin à base de bacille de l'orvet.

Tous ces travaux sont antérieurs à 1914.

Plus près de nous ont paru de nouveaux vaccins : en *France* : ceux d'AUCLAIR, VAUDREMER, RAPPIN, JAUSION, BOSSAN, GRIMBERG, l'Antigène méthylique, l'A.R.T., l'Al-lergine; en *Suisse* : celui de SPAHLINGER; en *Italie* : ceux de BRUSCHETTINI et MARAGLIANO; en *Angleterre* : celui de DREYER; au *Japon* : ceux de SHIGA et d'ARIMA.

Nous allons donc pouvoir en faire une classification systématique et établir un tableau par techniques employées.

Nous distinguerons entre Bactériothérapie et Antigénothérapie et nous ouvrirons ainsi deux grandes rubriques où nous classerons les préparations. Dans les vaccins microbiens, nous reconnaitrons les bacilles vivants ou morts, ceux du type humain ou animal, les bacilles sensibilisés par des sérums et enfin ceux atténués par passage sur l'animal (vivants ou atténués) ou par un traitement à l'aide d'un produit biologique. Dans la toxinothérapie, nous rangerons toutes les substances extraites d'un bacille et douées d'un pouvoir antigénique.

CLASSEMENT DES VACCINS

1° Bactériothérapie.

1) Bacilles vivants non atténués	A) B. Humain : Vaccins	de Selter de Koch	(1) (2)
	B) B. de la tortue :	V. Friedmann V. A.R.T.	(3) (4)
	C) B. de l'orvet :	V. Moëller	(5)
2) Bacilles atténués par passage sur l'animal	A) Bœuf	Bovovaccin de Beh- ring Vaccin d'Arloing Vaccin de Vallée	(6) (7) (8)
	B) Sangsue	Vaccin de Marino	(9)
3) Bacilles sensibi- lisés par un sérum	A) Bacilles vivants	Vaccin de Bruschet- tini Vaccin de Shiga	(10) (11)
	B) Bacilles morts	Vaccin de Rappin	(12)
4) Bacilles atténués par un produit biologique et tués		Vaccin d'Auclair Vaccin d'Arima	(13) (14)
		Vaccin de Mara- giano Vaccin de Ferran Vaccin de Dreyer Vaccin de Vaudre- mer	(15) (16) (17) (18)
5) Bacilles tués			

2° Antigenothérapie.

La Tuberculine	(19)
Le Vaccin de Spahlinger	(20)
Le Vaccin du Dr Bossan	(21)
L'Antigène méthylique de Nègre et Boquet	(22)
La Clasine antituberculeuse de Jausion	(23)
L'Extrait colloïdal de Grimberg	(24)
L'Allergine du Professeur Jousset	(25)

3° *Les principaux vaccins antituberculeux.*

1) BACTERIOTHERAPIE

1) LES VACCINS A GERMES VIVANTS.

A) BACILLE HUMAIN

1) *Vaccin de H. SELTER.*

Gérard WEBB et W. WILLIAMS ainsi que SELTER essaient de vacciner de jeunes enfants par des injections à faibles doses de bacilles humains virulents, à la suite des travaux de ROMER. Cet auteur émet l'hypothèse que plus la virulence d'un bacille est grande, plus grande est l'immunité.

H. SELTER a donc essayé des bacilles vivants, pensant qu'ils seraient plus efficaces. Pour ce faire, il triture des bacilles humains à l'état humide dans un mortier d'agate et obtient ainsi un produit qu'il appelle « tuberculine vitale ».

Il injecte d'abord des doses faibles (0 mmg 0001) qu'il augmente ensuite sans dépasser 1 mmg. Il a traité ainsi 352 malades atteints de tuberculose pulmonaire. Le seul inconvénient a été la formation, après un certain nombre d'injections, d'abcès s'ouvrant spontanément et guérissant rapidement.

SELTER attribue les améliorations observées chez ses malades à la tuberculine contenue dans les corps microbiens. Cette méthode n'a pas donné de résultats décisifs pour le danger auquel elle soumettait le malade et nous doutons qu'elle soit encore employée.

2) *Vaccin de KOCH.*

C'est bien involontairement que Robert KOCH usa d'un vaccin à bacilles vivants, étant persuadé que le traitement auquel il les soumettait supprimait chez eux toute vitalité.

KOCH essaie, en 1901, des inoculations aux phtisiques d'un vaccin à base de bacilles desséchés finement pulvérisés et porphyrisés dans l'eau glycinée. Il employait deux voies d'introduction : la voie sous-cutanée et la voie intraveineuse, à la dose d'un quart de milligramme jusqu'à 20 mmg en émulsion non centrifugée pour la voie sous-cutanée. En intraveineuse, il employait des doses dix fois moindres de l'émulsion centrifugée.

Cette vaccination faisait apparaître dans le sérum le pouvoir agglutinant. Ce témoignage était interprété comme une réaction de défense et KOCH se jugeait en droit de faire cette vaccination.

Or, les bacilles n'étaient pas forcément tués. VON NIESSEN obtint des cultures vivantes avec la poudre de Koch et THELLUNG la tuberculose du cobaye. Cette thérapeutique était loin d'être inoffensive et elle fut laissée de côté. KOCH ne voulait pas vacciner l'homme avec des bacilles vivants. Il avait vacciné le chien avec une culture homogène de bacilles vivants. Une dose supérieure injectée quelques mois plus tard restait sans effet. Il avait donc réussi. Mais il ne voulait pas le faire sur l'homme, condamnant ces pratiques, et ce fut une désagréable surprise que ce vaccin desséché se révélant dangereux.

B) BACILLE DE TORTUE

3) *Vaccin de FRIEDMANN.*

Nous touchons là un terrain brûlant. Nous essaierons de dégager des faits des indications nous dictant une ligne de conduite.

Formellement condamné par les maîtres de la Phtisiologie française, interdit en France à la suite d'une expérience négative sur le cobaye, M. Marc RUCART, Ministre de la Santé Publique et non médecin, a rouvert le débat en décidant, en 1939, de l'expérimenter. Depuis, un silence absolu paraît s'être fait sur ces tentatives. Cependant, de multiples praticiens étrangers, des Français dont nous connaissons la probité professionnelle, ont recommandé cette médication. Certains même y ont mêlé un élément passionnel désagréable à rencontrer dans des débats scientifiques. Certains zéloteurs de la méthode vont jusqu'à incriminer les cobayes qui ont servi à fixer la religion des expérimentateurs et à les charger avec fougue de la responsabilité de l'interdiction (évidemment). Laissons ces puérilités indignes de médecins conscients de leur devoir et poursuivons en paix notre examen. Il faut nous poser la question : quels résultats peut-on en escompter ?

Essayons de nous fixer en jetant un coup d'œil en Allemagne. Le vaccin FRIEDMANN y est vivement combattu, des Professeurs éminents comme les Professeurs MOLLERT, KLEMPERER, FRITZ, MEYER, ERNST FRANTZ et Richard MUHS, et combien d'autres le rejettent. D'autre

part, les partisans de la méthode font état de 200.000 observations sans nous faire l'aumône d'un détail, d'un classement élémentaire par formes cliniques; non, cette façon de présenter les résultats comme un dogme, une vérité révélée, a quelque chose de souverainement déplaisant, surtout que le vague le plus absolu entoure les indications du vaccin.

Nous devons mentionner que le D^r CALMELS, dans le « Courrier Médical » et l'« Europe médicale », essaie de dégager quelques directives pour le vaccin de FRIEDMANN : « pas de vaccin de Friedmann dans les cas de granulie, dans la tuberculose ulcéro-caséuse, de méningite tuberculeuse, en un mot dans les cas où le malade, ai-je écrit, pour être bien compris, n'offre pas une résistance apparente lui assurant une survie d'une année au moins. Cela non pas parce que le vaccin risque de compromettre la situation, mais seulement parce qu'il risque dans les cas avancés de ne pas se montrer avec la rapidité désirable, autrement dit de manquer son but et de se compromettre lui-même, ce qui est, pour l'heure, absolument nécessaire d'éviter. Et, sous cette réserve, j'ai dit que le vaccin aux bacilles de FRIEDMANN, non seulement est utile, mais nécessaire dans toutes les affections où le bacille de Koch seul ou associé joue un rôle et l'on sait si ces cas sont nombreux ».

Il est à noter que le vaccin de FRIEDMANN donne des nodules au lieu d'injection et qu'ils peuvent persister assez longtemps. Ils varient de la grosseur du millet à celle d'un pois ou d'une prune.

En somme, c'est un vaccin antituberculeux comme les autres, selon le D^r CALMELS, et il ne peut à lui seul venir

à bout du mal tuberculeux, il lui faut l'aide du pneumothorax. Si le malade se défend encore, il faut qu'il ait au moins un an à vivre pour le tenter, conseille-t-il, sinon rester dans une prudente expectative en lui donnant du vaccin en poudre per os. Et voilà cette merveilleuse panacée qui doit supprimer la tuberculose. Elle n'est pas supérieure à l'Allergine du Professeur JOUSSET, qui ne craint pas de s'attaquer à des cas plus épineux, les pneumonies tuberculeuses, par exemple.

Notre opinion est faite surtout si nous nous souvenons des résultats rapportés plus haut dans la partie consacrée à la Bactériologie. Les auteurs Allemands LIBBERTZ et RUPPEL ont constaté que les bacilles pisciaires de FRIEDMANN, au cours de très nombreuses expériences sur les bovidés et sur l'Homme, peuvent être très dangereux une fois inoculés.

En foi de quoi, sachant que Robert KOCH condamnait les vaccinations par virus vivants, que le Dr A. VAUDREMER, après de longues années d'études, est arrivé aux mêmes conclusions et qu'il déclare ne pas oser faire de virus vaccin vivant avec ses souches, que J. COURMONT dit en toutes lettres : « Le danger des vaccins qui emploient des bacilles vivants même atténués est de voir disséminer ces bacilles, qui peuvent retrouver leur virulence », et comme les bactériologistes discutent encore pour savoir si les bacilles du poumon de la tortue marine du parc Zoologique de Berlin étaient des bacilles humains adaptés, il peut très bien se faire une réadaptation *in vivo* en sens inverse et qu'enfin RAPPIN lui aussi est absolument catégorique, insistant sur les dangers de la pénétration d'un bacille vivant : un bacille vivant crée tou-

jours de petites lésions « même non évolutives, guérissables, ces petites lésions n'en créent pas moins des stigmates, des séquelles anatomiques blessant en quelque sorte le jeu et les fonctions de l'organe dans lequel elles se sont développées », nous réclamons *pour la sécurité des malades* que le vaccin de FRIEDMANN soit employé, mais avec des bacilles tués et quel que soit l'artifice utilisé, qu'il n'entraîne aucune réaction défavorable pour le patient. C'est la seule règle possible autorisant son usage, étant donné tous les échos alarmistes qu'il a suscités; autrement, il faut fermement maintenir l'interdiction absolue.

4) *Le vaccin A.R.T.*

Le vaccin A.R.T. est également un vaccin à base de bacilles de tortue marine. Il est fabriqué en France, à Paris même par des Français et en cours d'expérimentation à l'Hôpital Saint-Louis, dans le service du D^r Charles FLANDIN. Par conséquent, il est très facile d'aller vérifier sur place sa valeur.

Il nous est présenté comme un vaccin de bacilles acido-résistants de la tortue marine, préparé suivant une certaine méthode et destiné à être introduit par voie sous-cutanée. Il est garanti d'une innocuité absolue pour l'Homme et les animaux à sang chaud.

Il s'applique plutôt aux tuberculoses récentes, qui, en somme, viennent de s'installer, il aurait en tout cas pour rôle d'arrêter l'extension des lésions. La tuberculose miliaire (granulie), la méningite tuberculeuse, la tuberculose pulmonaire avancée avec complications laryngée et intes-

tinale ne sont plus justiciables de ce vaccin, de même les cachectiques et les fébricitants. A ces derniers est réservée une autre forme de vaccin A.R.T., la poudre vaccinale, à prendre par la bouche. Cette préparation a pour but de prolonger l'action de la forme ordinaire par piqûres ou de consolider l'état général du malade en pouvant lui permettre le traitement par injections.

L'émulsion vaccinale se présente sous trois degrés de concentration : 1) très faible; 2) faible; 3) forte. Il faut une dose d'autant plus faible que l'affection est plus voisine de la chronicité. En principe, il faut toujours tâter la susceptibilité du sujet avec des doses très faibles. En cela cette posologie se rapproche de celle du V.A.V.

En gros, la tuberculose pulmonaire est redevable de la dose très faible ou faible dans les cas assez actifs.

Les tuberculoses associées sont justiciables de la même posologie.

Les tuberculoses chirurgicales telles que : tuberculose articulaire, spondylite (sans abcès), des ganglions. rhumatisme de PONCET, tuberculose récente des reins, de la vessie, génitale, doivent subir des injections combinées :

une injection forte sous-cutanée,

une injection faible intraveineuse.

Les os, les articulations ouvertes et les fistules des reins, de l'urètre, les vieilles fistules purulentes, la tuberculose du palais, du pharynx, du larynx, doivent recevoir une ampoule forte.

Les tuberculoses peu actives : fistules ganglionnaires peu purulentes, la tuberculose péritonéale, la tuberculose purulente de l'oreille moyenne, les polyadénites infantiles, les foyers disséminés dans les os, la tuberculose de

la peau, les adénites sont à traiter par les ampoules faibles.

Quant aux affections osseuses et articulaires très anciennes, les abcès de la peau, les eczémas scrofuleux, il leur faut les ampoules très faibles.

L'effet de ce vaccin est immédiat, il a une action particulièrement dynamogénique; le malade ressent une impression de mieux-être, un réveil de l'activité, les symptômes fonctionnels diminuent (reprise de l'appétit et du poids, diminution des douleurs, des sueurs nocturnes, l'expectoration cesse d'être purulente).

Action locale : ou bien rien ou bien après quelque temps et même paraît-il quelques mois, un nodule induré de la grosseur d'un grain de millet, d'un pois ou même d'une prune. Il est recommandé de le laisser à lui-même jusqu'à résorption.

Réactions : le malade présente un fébricule et un besoin de sommeil avec exagération des symptômes fonctionnels. L'injection intraveineuse donne une fièvre qui dure plusieurs jours, elle commence à se manifester quelques heures après l'injection.

En principe, il suffit de deux injections non répétées pour obtenir un excellent résultat. Parfois, il faut cependant une injection de rappel ou mieux de consolidation.

Voilà assez longuement exposée la technique d'utilisation de ce vaccin. Pour notre part, nous n'avons suivi qu'un cas d'affection lupoïde à cuti + à Saint-Louis et nous n'avons pas remarqué de résultats bien nets. Cependant, il paraîtrait que le service FLANDIN est content de cette médication. Il est encore trop tôt pour se faire une opinion sûre. Attendons donc l'épreuve du temps, qui nous montrera la valeur réelle de ce vaccin qui agirait aussi très efficacement dans la lèpre.

C) BACILLES DE L'ORVET

5) *Vaccin de MOELLER.*

Il est basé sur le fait que le bacille humain peut s'adapter à l'orvet et prendre les caractères du bacille pisciaire. Moëller a vanté les mérites de son vaccin qu'il a expérimenté sur lui-même pour démontrer son innocuité.

BEZANÇON et André PHILIBERT déniaient toute efficacité à ce produit, ainsi qu'au vaccin de FRIEDMANN. Ils nous font connaître que le vaccin MOELLER était basé sur des faits qui n'ont pas été reconnus exacts par les cliniciens d'Amérique et d'Allemagne quant à son action curative. C'est ce qui explique que l'on n'entende plus parler de cette thérapeutique. KLIMMER n'a pas eu plus de succès avec son vaccin au bacille de Salamandre.

Conclusions générales sur les vaccins à bacilles vivants.

Ces vaccins sont à rejeter absolument quant aux préparations utilisant des bacilles humains. Les vaccins qui emploient le bacille pisciaire de tortue ou de l'orvet semblent devoir être dangereux malgré les affirmations de leurs protagonistes. Les expériences citées au chapitre Bactériologie démontrent que les bacilles humains peuvent s'adapter aux animaux à sang froid, mais J. COURMONT admet la réciproque, LIBBERTZ et RUPPEL ont prouvé également que les bacilles de FRIEDMANN n'étaient pas dépourvus de nocivité, loin de là pour les bovidés et les hommes. D'ailleurs, à notre avis, la vaccination par vaccin vivant n'est qu'un pis-aller, une méthode grossière et

ne doit pas être la tendance qui guide les bactériologistes. Ce n'est pas du tout l'aboutissant idéal voulu par PASTEUR à toute vaccination et nous sommes convaincus qu'on l'eût fort étonné en lui proposant ce but.

La voie d'avenir est, à cet égard, plus difficile, c'est une antigénothérapie à l'aide de préparations respectant aussi fidèlement que possible la composition du corps bactérien, et c'est là, nous en sommes persuadés, la vraie méthode.

Imposer à un être vivant la cohabitation d'un hôte qui risque, à l'occasion des moindres défaillances, de reprendre une virulence accrue dès que les défenses de l'organisme se relâchent, est une erreur. Aussi, partageons-nous entièrement les paroles pleines de sagesse de RAPPIN s'élevant une fois de plus, avec force, contre ces procédés quand il dit au cours d'une étude sur la vaccination de la tuberculose et ses différents vaccins, dans la « Gazette Médicale de Nantes », en 1931 : « Toutes nos expériences, les résultats indéniables qu'elles nous ont permis de réaliser nous démontrent que pour être effective, la vaccination de la tuberculose n'exige pas qu'on impose... une sorte de symbiose avec un parasite aussi redoutable qu'un bacille de Koch, sans doute atténué, mais qui peut provoquer la formation de lésions tuberculeuses. »

Il serait donc très utile que les promoteurs des vaccins à bacilles de tortue essaient de modifier leur vaccin en le préparant soit avec des bacilles tués, soit en en tirant des antigènes se montrant peut-être beaucoup plus actifs et immunisants que ceux extraits des bacilles humains. J. AUCLAIR d'ailleurs, après de nombreuses expériences.

en était arrivé à la conviction que « les bacilles morts ont, dans le jeu de la vaccination, la même valeur que les bacilles vivants ». Plus loin, il dit : « L'expérience » fort heureusement, a démontré qu'en substituant le » bacille mort au bacille vivant *même le plus virulent*, » l'acte vaccinant ne perdait rien de sa puissance. »

2) *Bacilles atténués par passage chez l'animal.*

A) *par le Bœuf.*

6) *Vaccin de BEHRING ou Bovovaccin.*

C'est en 1902 que BEHRING commence à entreprendre ses travaux pour l'obtention de bacilles humains atténués par passage sur le bœuf. Ces essais d'immunisation croisée (VAUDREMER) consistèrent à injecter, à deux reprises, par voie intraveineuse à des veaux âgés de six mois, avec un intervalle de trois mois entre chaque vaccination de petites doses (4 milligrammes, puis 20 milligrammes. poids à l'état sec), de bacilles humains desséchés peu virulents pour le cobaye. L'immunité acquise était fugace. elle ne se maintenait que 14 mois. Le D^r VAUDREMER juge que cette méthode est à rejeter comme étant inconstante, peu durable et dangereuse. En effet, les animaux éliminaient les bacilles reçus (bacilles vivants bien qu'atténués) par le lait et les déjections.

BEHRING s'inclina devant la commission de Melun qui jugea son procédé peu pratique et le rejeta.

Il proposa, par la suite, de vacciner par des tulases et tuberculases extraites de bacilles plus ou moins altérés. On n'en parle plus.

7) *Vaccin d'ARLOING.*

S. ARLOING et P. COURMONT, en élevant à 44 et 46° la température des cultures de bacilles nus, obtiennent des races à virulence fixe, bien tolérées par les bovidés (VAUDREMER). Les expériences se poursuivent de 1906 à 1911. Les résultats furent publiés en deux fois, en 1909 et en 1913, après sa mort, par son fils.

S. ARLOING inocule donc ses fameuses cultures homogènes, découvertes en 1898, à de jeunes veaux, à trois mois d'intervalle, par voie intraveineuse. Les résultats donnèrent 50 % de sujets indemnes, 25 % de peu touchés et le reste, soit 25 %, présentait les lésions des animaux témoins.

En somme, un succès comptant 75 % de réussites.

S. ARLOING et DESCOS ont ensuite tenté, sans grand résultat, d'immuniser activement des animaux en leur injectant des toxones (tuberculine neutralisée par du sérum antitoxique).

8) *Vaccin de VALLEE.*

En 1907, VALLÉE traita des bacilles tuberculeux par l'eau iodée et les injecta dans les veines de jeunes veaux et obtint une résistance accusée de ces animaux.

B) BACILLES ATTÉNUÉS PAR PASSAGE SUR LA SANGSUE.

Nous ne citerons que pour mémoire les expériences de MARINO qui atténua les bacilles tuberculeux par passage dans le tube digestif de la sangsue. Cette tentative n'eut qu'un succès de curiosité.

Conclusions générales.

Que déduire de ces expériences ?

Ces tentatives de passage par les animaux n'ont pas donné grand résultat pour la thérapeutique humaine et ne présentent d'intérêt que pour les résultats expérimentaux qu'elles nous apprennent, notamment l'élimination des bacilles tels qu'ils furent reçus par les bovidés dans le lait et les déjections. Ce sont plus des essais que des recherches de traitement.

3) Bacilles sensibilisés par un sérum.

A) BACILLES VIVANTS.

10) Vaccin de BRUSCHETTINI.

BRUSCHETTINI a créé un sérum-vaccin. Ce sont des bacilles tuberculeux du type bovin, sensibilisés *in vivo* dans la plèvre de lapins chez lesquels on a provoqué, par une injection d'aleurone ou de farine de bananes, une hyperleucocytose. On recueille ensuite l'exsudat produit par cette intervention et y sont ajoutés des extraits bactériens et des autolysats leucocytaires.

11) Vaccin de SHIGA.

SHIGA sensibilise, avec du sérum antituberculeux, des bacilles qui ont perdu une grande partie de leur acidorésistance et sont devenus plus facilement résorbables par la culture en présence de tryptaflavine et de rouge neutre. A la suite des essais thérapeutiques qu'il a tentés, il pense que le vaccin pourrait être utilement em-

ployé à la période initiale de la maladie, pour provoquer la sclérose des foyers tuberculeux et pour empêcher l'extension des lésions chez les sujets prédisposés.

Ni l'un, ni l'autre de ces deux produits n'ont donné de résultats décisifs. Ces bacilles provoquent des réactions tuberculiniques et des abcès.

B) BACILLES MORTS.

12) *Vaccin de RAPPIN.*

Le professeur RAPPIN, à Nantes, poursuivait de son côté des recherches sur un sérum-vaccin, mais avec sa grande prudence, guidée par l'expérience acquise par de multiples travaux, il voulut employer des bacilles morts. Nous avons suffisamment montré, plus haut, sa manière de penser à cet égard pour y revenir et en discuter le bien-fondé : pour nous, c'est une certitude, l'emploi des bacilles vivants est à proscrire.

En 1905, RAPPIN fait des essais préliminaires par des bactéries desséchées, inoculées au chien puis, en 1909, par bacilles fluorurés inoculés au bœuf.

Le vaccin de RAPPIN, utilisé par l'Institut PASTEUR de Nantes, en 1930, est composé de bacilles tués par le fluorure de sodium à 3 % et mis en présence d'un sérum de cheval préparé par des injections de bacilles dégraissés et fluorés, sérum qui serait doué de propriétés agglutinantes, antitoxiques et bactériolytiques. En somme, ce sérum-vaccin apporterait à l'organisme tous les éléments d'une défense, à la fois active et passive, des bacilles faciles à détruire et des éléments permettant à la défense

de puiser dans le sérum des capacités nouvelles de lutte.

Les premiers résultats auraient été satisfaisants, permettant l'extension de la méthode à la Vendée et à une partie de la Bretagne. Les expérimentateurs paraissent contents de ce vaccin et surtout n'auraient pas noté d'accident (A. VAUDREMER).

Conclusions générales.

Cette méthode a été imaginée par certains auteurs parce qu'ils pensaient que les bacilles tuberculeux vivants ou morts, sensibilisés par un sérum antituberculeux, seraient plus facilement résorbés et auraient un pouvoir immunisant plus élevé. Toutefois, MEYER ainsi que CALMETTE ont vu que les bacilles vivants sensibilisés ne sont pas mieux résorbés et que les animaux traités deviennent souvent plus vite et plus gravement tuberculeux que les témoins. Le vaccin de RAPPIN mérite particulièrement notre attention étant donné qu'il paraît plus efficace que les deux premiers et ne donne pas d'accidents.

4) Bacilles atténués par un produit biologique.

13) Le vaccin du D^r J. AUCLAIR.

Le D^r AUCLAIR lui, est parti de constatations fort différentes et ses premiers travaux ne faisaient guère penser quel mode de vaccination il adopterait. En effet, il s'est d'abord attaché à élucider comment le B.K. accomplissait ses ravages dans les tissus. Pour ce faire, avec PARIS, il étudia les différentes substances que l'on peut extraire du B.K. tué par la chaleur. Il isole successive-

ment des chlorobacillines (solvant : chloroforme), des éthérobacillines (solvant : éther). Il extrait des substances contenant des acides gras et des graisses neutres (glycérides) qui, chez l'animal, en injections, produisent une substance analogue au caséum. Avec des acides gras on obtient des résultats comparables. Donc les substances adipocireuses du B.K. auraient un rôle de caustiques sur le tissu pulmonaire. En mourant, les B.K. libèreraient des acides gras qui créeraient le caséum. Ensuite, toujours avec le même collaborateur, après avoir dégraissé des bacilles il s'attaque aux substances protéidiques du B.K. et n'obtient que des produits toxiques entraînant, à haute dose, cachexie et mort des animaux. Elles sensibilisent à la tuberculine.

Ces notions sont fort intéressantes en nous permettant d'envisager et d'entrevoir la multiplicité des actions toxiques du B.K., c'est là un fort beau résultat.

Puis, le D^r AUCLAIR en vint à étudier la tuberculose aviaire. En mars 1927 il est frappé de la remarquable résistance des gallinacés aux B.K. Il localise le centre de résistance antibacillaire dans le pancréas et commence ses remarquables travaux que la mort seule vint interrompre.

Il prend dans sa technique primitive des *bacilles tuberculeux vivants et virulents* qu'il fait macérer dans un extrait de pancréas de poule. Il fait des injections sous-cutanées à l'animal de 9 cc 5 à 10 cc 5 d'extrait de pancréas de poule additionné d'une goutte d'émulsion de B.K. virulent et ayant séjourné 10 jours à la glacière à -2° . Le bacille est rendu non pathogène par ce traitement, il peut en faire des injections massives, aucun signe de tu-

berculose chez les sujets inoculés au vaccin. Neuf mois plus tard, on réinjecte aux mêmes animaux une souche vivante et virulente tuant les témoins en 3 ou 4 mois. Les animaux vaccinés étaient bien vivants 6 mois après. AUCLAIR modifia bientôt sa technique du début, ayant conclu :

1° Que les bacilles vivants n'ont pas plus de valeur que les bacilles morts;

2° Que la mise à la température d'étuve rendait l'extrait pancréatique beaucoup plus actif sans craindre de le voir envahir par les germes saprophytes et que plus il y demeurerait longtemps, plus favorables étaient les résultats de la vaccination.

En conséquence, il substitue des bacilles tués par chauffage (5 minutes à 100°), mis dans une solution d'eau glycinée. Il envisageait, dans un autre stade de ses travaux, d'user des extraits bacillaires cités au début, mais la mort l'en a empêché.

Parti de ces données, AUCLAIR avait bâti une théorie sur la vaccination anti-tuberculeuse : elle se ferait en deux temps :

Union de la substance vaccinante et du B.K. = vaccin.

Vaccin + les éléments cellulaires de l'immunité = immunité.

Ces deux stades se passeraient par l'intermédiaire du pancréas : il y aurait d'abord attaque progressive par action de la substance spécifique vaccinante. Cette mystérieuse substance spécifique de cette action, serait inerte puis par chauffage à l'étuve, elle s'activerait au contact du bacille, pour donner cette préparation dont AUCLAIR

nous parle avec mystère : le vaccin, en modifiant le bacille mort ou vivant. Quelle est la nature de son action, comment opère-t-elle, autant de points obscurs que l'Auteur se garde bien d'éclairer.

En second lieu, les éléments cellulaires de l'immunité verraient éveiller en eux, en présence du vaccin, les propriétés vaccinales, c'est-à-dire destructrices du B.K. Ces éléments cellulaires existeraient dans le pancréas, mais n'auraient qu'une aptitude réactionnelle embryonnaire, souvenir ancestral, qui serait stimulé et réactivé par le vaccin.

Le pancréas, après avoir réduit le B.K. à l'état de vaccin diffuserait une sorte d'hormone antibacillaire, donnant à l'organisme entier la capacité de lutter contre le parasite et de le lyser. C'est, somme toute, ce que nous pouvons déduire de ses exposés. Mais, quel est ce mystérieux corps élaboré par le pancréas, quelle est cette fonction immunitaire qui supposerait une différenciation anatomique et histologique adaptée à la lutte antibactérienne et dont, jusqu'ici, personne n'a signalé la présence ?

L'extrait de pancréas de poule doit avoir des propriétés diastasiques suffisantes pour atténuer ou lyser les bactéries mises en sa présence, mais ces fonctions hypothétiques d'immunité nous semblent bien hasardeuses.

Ayant expérimenté sur le cobaye et sur le lapin, AUCLAIR passa à l'application en thérapeutique humaine. Malheureusement, de son vivant, il put constater que le vaccin ne correspondait pas à son immense labeur et qu'il y avait des accidents secondaires tels que fréquemment hémorragies locales (dans le traitement des tuber-

culoses cutanées). Dans les derniers mois de son existence, AUCLAIR lui-même, fit connaître ces résultats.

Nous avons, d'autre part, sous les yeux, une lettre du « Comité National de Défense contre la Tuberculose » signalant qu'employé à la clinique de la tuberculose de la Faculté, à l'Hôpital Laënnec, le vaccin Auclair a causé des accidents locaux constants et les essais furent abandonnés parce qu'ils se montrèrent inefficaces.

Récemment, M. le Professeur Maurice LOEPER et Roger LESOBRE, dans la « Presse Médicale » du 26 octobre 1938, dans une étude sur « Le Pancréas des tuberculeux », signalaient comment il faut envisager les travaux d'AUCLAIR et implicitement le pourquoi de son insuccès.

« La résistance du pancréas au bacille tuberculeux est
» digne de remarque. Les lésions tuberculeuses sont ex-
» ceptionnelles dans les cas où elles sembleraient in-
» évitables. » Mais, de cette résistance, il ne faudrait
tirer des conclusions erronées. En effet : « Si mainte-
» nant l'on veut tenter de préciser dans quelle mesure
» le pancréas concourt à la défense de l'organisme, il
» faut se garder des hypothèses téméraires. Il est peu
» vraisemblable d'attribuer au pancréas l'élaboration
» d'anticorps et d'ailleurs les travaux d'AUCLAIR mettent
» l'accent moins sur le rôle d'un parenchyme que sur
» *l'immunité* de certaines espèces zoologiques contre le
» bacille humain. Par contre, cette expérience spontanée
» qu'est la tuberculose des diabétiques, montre que la
» sécrétion insulinique assure une fonction dont les dé-
» faillances sont mises à profit par l'infection tubercu-
» leuse.

» Il ne s'ensuit pas que l'insuline soit douée de quel-
» que action sur la tuberculose maladie. Chez les diabé-
» tiques, le traitement du diabète n'a jamais suffi à
» guérir les lésions et chez les tuberculeux non diabéti-
» ques, il semble bien qu'on ait renoncé aux cures d'in-
» suline. » Cette mise au point, semble-t-il, clôt le débat
et montre que la question était posée sur un terrain dé-
fectueux. Il était peut-être aussi téméraire de transposer
intégralement de l'animal à l'homme. Cependant, la ques-
tion n'est pas complètement élucidée et il reste encore
bien des choses à trouver dans cette voie. A l'heure ac-
tuelle, le vaccin AUCLAIR est une curiosité de laboratoire,
ses effets vaccinaux sont des plus douteux, ce qui ne
veut pas dire que la question soit épuisée, mais il fau-
drait la reprendre avec des vues quelque peu différentes
de son auteur. Un fait subsiste, les B.K. sont atténués *in-
vitro* par l'extrait pancréatique.

14) Vaccin d'ARIMA.

ARIMA, AOYAMA et OHNAWA ont cultivé un bacille tuber-
culeux en présence d'une saponine extraite du sapindus
mukoroji japonica et d'une lipase : ils ont ainsi atténué
sa virulence en même temps qu'ils lui faisaient perdre son
acido-résistance et le rendaient plus facilement résorba-
ble chez les malades traités avec ce vaccin. Ils ont ob-
tenu une amélioration de l'état général et, dans certains
cas, l'arrêt de l'évolution des lésions (L. NEGRE).

15) *Vaccin de MARAGLIANO.*

Depuis 1903, MARAGLIANO a mis en pratique un vaccin antituberculeux fort en honneur dans certains milieux médicaux italiens.

Ce vaccin est préparé par des bacilles tués, réduits en fragments, mis en solution dans une dilution de poison tuberculeux intégral soluble (Bacille de Koch en totale désintégration à l'état dégradé d'ultra peptone (de polypeptides ?). Il l'administre par scarification de la peau. Ce mode d'introduction n'est guère dangereux et l'activité dudit vaccin doit être également fort réduite. Est-ce une application de la pauci immunisation de Besredka ? Les Italiens en disent grand bien mais, en France, nous devons être fort réservés sur son efficacité. M. le Professeur LEREBoullet indique que celle-ci serait peu développée. Notons, au passage, que MARAGLIANO confirmerait par ses expériences le pouvoir immunisant procuré par les bacilles tués.

16) *Vaccin de FERRAN.*

Le Professeur FERRAN (de Barcelone), se basant sur ses constatations, a composé un vaccin avec ses bactéries ^α dont nous avons longuement parlé dans la Bactériologie. Ce bacille saprophyte développerait une immunité étendue puisque nous apprend A. VAUDREMER : l'application systématique de ce vaccin en Espagne et en Argentine aurait fait diminuer la tuberculose et régresser ses formes atypiques. CALMETTE et MASSOL ont étudié cette vaccination et n'ont pas confirmé ces résultats. Il y

a donc une contradiction flagrante entre les résultats annoncés par expérimentation sur des populations entières et les travaux de laboratoire. Il serait à souhaiter qu'une mission médicale de gens compétents puisse aller en quête sur place pour éclairer notre religion : 1° en ce qui concerne les travaux de FERRAN sur son cycle bacillaire de α à δ ; 2° sur son vaccin anti α et les résultats obtenus.

17) Vaccin de DREYER.

Georges DREYER, Professeur de Pathologie à l'Université d'Oxford, traite les bacilles tuberculeux par de la formaldéhyde à 40 volumes, puis leur fait subir un chauffage à 100° pendant 24 heures, les reprend sur filtre, les soumet pendant 24 heures à une extraction à l'acétone à 60° qui leur fait perdre leur acido-résistance. Après dessiccation, les corps microbiens sont mis en suspension dans l'eau physiologique à raison de 0 mmg 2 de bacilles dégraissés par cc. D'après les essais de BONNENFEN BRENNER et STRAUB, ainsi que de GRASSET, il ne semble pas que les bacilles ainsi préparés aient une action préventive ou curative sur la tuberculose du cobaye, contrairement à ce que dit G. DREYER, dans le « British Medical Journal ». Il est vraisemblable qu'un traitement d'une pareille vigueur détruit tout ce qui pourrait avoir une puissance antigénique et que cette méthode employée avec moins d'énergie, en abrégeant de beaucoup le temps d'action des agents chimiques et physiques, permettant d'obtenir des bacilles à pouvoir immunisant plus manifeste.

18) *Le vaccin du D^r A. VAUDREMER.*

Le vaccin atuberculinique du D^r A. VAUDREMER. est basé sur les travaux de BOURQUELOT touchant les propriétés des extraits filtrés d'*Aspergillus Fumigatus*, renfermant des diastases protéolytiques et lipolytiques. En faisant macérer le bacille de Koch dans ce milieu, il perd son acido-résistance et sa tuberculine. C'est au bout d'une dizaine de repiquages successifs sur ce milieu qu'il avait perdu acido-résistance et tuberculine. Les voiles obtenus étaient émulsionnés et bien chauffés deux fois à 100°. Ce vaccin donnait des résultats intéressants mais produisait des abcès à pus stérile, survenant six mois, un an après le traitement, abcès quelquefois assez volumineux.

Une circonstance fortuite permit d'y apporter remède. Le D^r VAUDREMER dut, un jour, faute de matériel, différer l'emploi de ces bacilles mis en émulsion en milieu aqueux. Il se trouva qu'au bout de quelques jours, reprenant ces bacilles abandonnés à eux-mêmes, le Docteur VAUDREMER constata que les bacilles livrés à eux-mêmes avaient végété. C'est ainsi qu'il obtint une culture pure de bacilles cyanophiles granuleux, dépourvus des qualités d'acido et d'alcool-résistance propres aux autres souches de bacilles et de tuberculine. Ces bacilles diffusent une toxine détruite par la chaleur entre 60° et 70°. Cultivés sur gélose, gardent ce caractère et ce sont eux qui servent à préparer le vaccin actuel. Le repiquage de ces bactéries sur pomme de terre imprégnée de sérum de bœuf ou de cheval non chauffé et glyciné à 5 %, provoque un retour rapide aux formes acido-résistantes.

Néanmoins, cette culture de bacilles cyanophiles purs conserve sa virulence et, comme nous le signalons dans la partie bactériologique de notre étude, une culture de quinze jours tue le cobaye. De jeunes bœufs de 300 kg sont foudroyés en quelques minutes, par l'injection intra-veineuse de 4 cc d'une émulsion contenant un milliard de germes au cc.

Le vaccin du D^r VAUDREMER, le V.A.V., est donc une émulsion de bacilles qui s'administre par ampoules de 1.000.000 de germes au cm³. Il est présenté sous deux formes pharmacologiques :

Le V.A.V pour :

tuberculoses chirurgicales : émulsion forte	} en injections s.-cutanées
tuberculoses associées : émulsion faible	

Le vaccin pour lésions pulmonaires (3 souches)	} absorbable p. la bouche

Avec l'émulsion forte, il faut pratiquer une injection par semaine et par série de 6, on fera : 0,25 — 0,50 — 1 cc — 2 cc — 2 cc — 2 cc, arrêter 3 semaines et reprendre aux mêmes doses. On arrêtera s'il y a réaction focale.

Dans les tuberculoses mixtes, l'émulsion faible sera prescrite ainsi : 0,25 à la première et 1 cc à la troisième. Suspendre quinze jours et reprendre.

Le D^r A. VAUDREMER a montré l'efficacité réelle de son vaccin par de nombreuses communications personnelles ou émanant d'autres médecins; cinq thèses ont été consacrées à sa méthode thérapeutique.

Le D^r A. VAUDREMER aurait 80 % de succès, 5 à 6 % de malades dont l'état serait resté stationnaire et le reste de 13 à 14 %, représente les aggravations et les décès.

D'ailleurs, à l'heure actuelle, il travaillerait à remanier son vaccin et à lui donner des indications plus étendues. En collaboration avec Mlle C. BRUN, Chef de laboratoire à la Faculté, il mettrait au point l'application de son vaccin au traitement curatif de la maladie de Hodgkin, dont ils auraient pu identifier la nature tuberculeuse. Mlle BRUN aurait, en effet, réussi, à partir de prélèvements sur malades atteints de cette affection, à mettre en évidence des granulations cyanophiles qui auraient reproduit le cycle du B.K. et abouti à du bacille acido-résistant. Là encore, les recherches sont en pleine évolution et la clinique ne peut qu'enregistrer des résultats prometteurs.

Conclusions générales :

Nous venons d'examiner tour à tour des vaccins bien différents et de conceptions bien opposées.

Le vaccin de MARAGLIANO nous paraît conçu avec une grande prudence et son efficacité serait sans doute renforcée si on le pratiquait en doses sous-cutanées.

Le vaccin de FERRAN est à étudier, tant comme principe que comme application, par une commission de bactériologistes et phthisiologues qui jugeront ce qu'il y a à en tirer.

Le vaccin de DREYER met en jeu une stérilisation trop poussée. Il eut été intéressant de voir ce que donnaient les idées de RABINOVITCH sur la formolisation des B.K. et dans la mise au point de ce procédé réside peut-être l'obtention d'un excellent vaccin, d'une anatoxine ?

Quant à celui du D^r A. VAUDREMER, c'est certainement un des plus efficaces que nous possédions et il est très certainement recommandable du moment qu'il est employé couramment dans les services de la clinique chirurgicale de la Salpêtrière.

2° — ANTIGENOTHERAPIE

19) *La Tuberculine de Robert KOCH.*

Annonçant, sur le mode triomphal, le 4 août 1890, au Congrès de Berlin, la découverte « d'une lymphe curatrice de la tuberculose » ou tuberculine, Robert KOCH croyait avoir trouvé le remède spécifique de cette redoutable maladie. Malheureusement, cette préparation n'allait pas réaliser les espoirs mis en elle et KOCH ne pas attendre pour essayer d'amères déconvenues.

Elle ne tardait pas à produire des effets désastreux par son emploi massif et systématique. En France, on l'abandonna bientôt pour la laisser aux mains de quelques spécialistes qui surent en user avec des doses très légères, sans mal pour leurs malades.

Qu'était-ce que cette lymphe ? : un extrait glycéринé de cultures de six semaines, réduit au 1/10 par évaporation, un mélange de bacilles et de milieu de culture chauffé et phénolé. Produit éminemment artificiel qui donne des *poussées focales* (congestion du foyer) : risques d'hémoptysies, *locales* au point d'injection, *générales* : fièvre, congestion des organes, état de malaise. Les Suisses cependant, ont continué à user de cette médication dangereuse et quelques-uns, en France, ont repris la méthode.

Malgré de multiples perfectionnements, certains se bornent à utiliser le filtrat de culture ou tuberculine naturelle (DENYS), rejeté par Koch comme inactif, la tuberculine n'a pas enregistré de grands succès sauf, semble-t-il, en dermatologie (lupus).

Koch essaya d'autres préparations sans plus de bonheur.

La tuberculine A, obtenue par action de la soude à 10 % sur une émulsion de bacilles pendant 3 jours. Ensuite, on recueille le filtrat. Elle est dangereuse et rappelle la tuberculine ancienne.

Les tuberculines O et T.R. (extraites par trituration de bacilles desséchés dans le vide). La tuberculine O est analogue à la tuberculine ancienne. La T.R. est à proscrire, donnant de violentes réactions (Hémoptysies, abcès). Elle ne vaut pas mieux que la tuberculine ancienne pour le diagnostic (BONHOL).

Seuls, les Suisses continuent à user, à fortes doses, de la tuberculine; en France, il semble se dessiner un petit renouveau de faveur pour cette préparation. A. JACQUELIN assure obtenir de bons résultats avec de la tuberculine fabriquée en Allemagne. Le Professeur JOUSSET, avec sa probité habituelle, a cherché à isoler le principe actif de la tuberculine (1914). Dans ce mélange extrêmement complexe, après une série de dégradations successives, il pense avoir affaire à un corps de propriété acide, semblant en rapport, comme nature, avec les polypeptides, thermostable, et dont les effets seraient accrus par la chaleur.

Pour lui, la tuberculine n'est qu'une « scorie », contenant le principe congestif du B.K. si nocif ou ectasine. Elle ne peut et ne doit servir qu'à dénoncer la tuberculose et à en mesurer le degré.

Plus loin, nous verrons les études modernes de ce composé.

20) *Le vaccin de SPAHLINGER.*

Un de nos maîtres nous ayant signalé cette tentative comme reposant sur des bases des plus sérieuses (il avait constaté de visu, en Suisse, les résultats de cette thérapeutique), nous avons cherché à nous renseigner sur cette préparation.

Nous avons tiré le plus clair de notre documentation dans la relation qu'a faite de sa visite à l'Institut SPAHLINGER, à Genève, un médecin Australien chargé vraisemblablement par son Gouvernement (il le laissera entendre à la fin de son exposé), d'acheter la propriété du procédé de préparation du vaccin et du sérum de ce chercheur. En bon Anglais, il décrie tant qu'il peut la méthode et narre, avec humour, comment il n'a pu être renseigné et est revenu avec fort peu de documents. Cependant, il y a dans ses dires des choses qu'il faut retenir.

M. SPAHLINGER, après trois ans d'études de médecine, abandonne la Faculté de Genève, afin de poursuivre des recherches personnelles sur le traitement de la tuberculose. Ayant la possibilité de le faire, il crée un établissement à ses frais (un vrai petit Institut Pasteur, si nous devons en croire notre insulaire, dans un vaste parc, avec écuries pour chevaux, étables pour chèvres, clapiers pour cobayes, de grandes salles pour recueillir le sérum, un magnifique laboratoire installé dans un grand bâtiment bien éclairé) et refuse toute subvention ou mécénat pour livrer le procédé. Tout ce que peut apprendre le visiteur, c'est que M. Spahlinger a isolé vingt-deux toxines différentes du Bacille de Koch (ce qui serait fort pos-

sible vu la multiplicité des sérums et vaccins qui donnent tous des résultats différents et les travaux d'AUCLAIR et Louis PARIS sur les toxines extraites du B.K.) et qu'il a réussi, par une série d'inoculations à l'animal, à obtenir un sérum partiel (???) qui guérit la tuberculose. Il y a aussi un sérum polyvalent et un vaccin. Le médecin anglais insiste pour avoir communication de la méthode employée; comment a-t-il obtenu ces toxines? Il se heurte à un refus courtois. Il note que M. Spahlinger lui a paru très versé dans la pratique du travail de laboratoire et des inoculations. Enfin, M. Spahlinger lui propose d'examiner, dans le laboratoire même, un malade guéri. Notre Britannique se refuse à cet examen *ex abrupto* et voudrait le voir dans un cabinet médical. Bref, ne pouvant se faire montrer d'autres malades guéris par ce vaccin, il va trouver le D^r STEPHANI (1), à Montana, en Italie, sans pouvoir rencontrer un tuberculeux en traitement par cette thérapeutique. En désespoir de cause, il alla voir un grand médecin de Genève, ce dernier lui dit ne pas user de cette médication et qu'à part un ou deux confrères, personne n'ayant confiance dans ce vaccin, personne n'en usait, non plus que les Hôpitaux d'Etat ou les dispensaires. Le médecin de renom lui conseilla d'aller voir le D^r Trechsel, à Genève et le D^r Stéphani.

Sir David HARDIE va rendre visite au D^r TRECHSEL, ce dernier lui apprend qu'il est très content de ce traitement. Le D^r STEPHANI lui, est enthousiaste de la méthode : il avait soigné plus de trois cents malades, principale

(1) Le Docteur Jacques Stéphani est Privat Docent de Médecine Interne à la Faculté de Médecine de Genève.

ment des réfugiés Russes : 80 % de guérisons avec le sérum et 77 % avec le vaccin. Cependant, à plusieurs reprises, le médecin Australien revient sur le fait qu'il est difficile d'avoir beaucoup de vaccin Spahlinger.

Les conclusions du praticien anglais sont en faveur du rejet du vaccin et pas de subvention à Spahlinger tant que sa méthode ne sera pas dûment authentifiée.

Le lecteur nous excusera de lui conter le voyage d'un médecin anglais, mais cette anecdote renferme différentes choses que nous voudrions ici particulièrement mettre en lumière.

Le mystère dont s'entourent les promoteurs de ces vaccins remarquables, la difficulté de se faire montrer les malades guéris, l'obscurité des formes de tuberculose justiciables de leur traitement, le secret de la préparation de l'extrait microbien qui en est à la base, toutes ces pratiques sont là restes de mentalités médiévales peu dignes de notre siècle. Un savant qui trouve un remède efficace ne peut mourir en emportant son secret dans la tombe. Un bactériologiste exercé peut, sans crainte d'être pillé, exposer son procédé, il y a des tours de mains, des techniques professionnelles qui ne s'improvisent pas et que seule une longue pratique du laboratoire donne, par conséquent, il est très difficile de faire, du jour au lendemain, une contrefaçon parfaite d'un vaccin.

Aussi, combien approuvons-nous Sir David HARDIE quand, avec une emphase peu compatible avec le flegme britannique, il nous dit que M. Spahlinger devrait publier franchement les bases expérimentales de son traitement et ainsi sa gloire serait celle d'un Pasteur si sa méthode est vraiment efficace et demande qu'elle soit soumise à une commission de contrôle.

L'attitude de ces chercheurs indépendants est étrange. Qu'ont-ils à redouter du contrôle si leur méthode est sûre ? Craignent-ils que leur découverte ne soit commercialisée, mais il semble qu'il existe une propriété scientifique protégeant les droits de l'inventeur. Redoutent-ils la méfiance, l'esprit prévenu, la routine des officiels qui, pour ne pas lancer des produits nocifs, exagèrent à dessein les précautions bien légitimes ? Le discrédit avant d'avoir pu s'imposer ? Tout homme de science honnête est prêt à s'incliner devant des résultats emportant sa conviction.

Nous nous excuserons d'avoir ouvert ici une parenthèse, mais il nous a semblé que ces faits avaient besoin d'être dits. Cependant, d'autres médecins anglais, les Docteurs E.-H. COLBECK, médecin de l'Hôpital de la Cité, spécialiste des maladies du cœur et du poumon, et S. ROODHOUSE GLOYNE, du même hôpital, citent plusieurs cas de tuberculose pulmonaire avec hémoptysies, guéris par le vaccin Spahlinger ou le traitement mixte sérum + vaccin. Nous avons jugé inutile de rapporter les observations au nombre de 23. Elles sont rédigées en un style télégraphique n'apprenant rien au lecteur au point de vue clinique.

Le D^r TRECHSEL cite trois cas de tuberculose pulmonaire et un cas de coxalgie guéris par sérum + vaccin. Il apporte deux groupes de radios montrant, pour deux malades pulmonaires, de fort beaux nettoyages radiologiques. Dans un cas le poumon est presque complètement infiltré, presque complètement opaque aux rayons X. L'autre ne présente qu'un dixième de la surface totale ne laissant qu'une partie de sommet claire. Tous deux,

après traitement, sont complètement nettoyés avec quelques nodules fibreux résiduels. Nous devons dire que les phototypes sont minuscules, environ 5 cm $\times$ 3 cm 5 et tirés en positifs. Aussi est-il impossible de faire un diagnostic radiologique fin et ils n'ont guère de grande valeur démonstrative.

Le D^r Charles PERRIER, Privat Docent, Chirurgien adjoint de l'hôpital cantonal de Genève, cite un cas de tuberculose génitale guérie par le vaccin.

Donc, le vaccin SPAHLINGER serait efficace, mais nous n'avons aucune documentation précise et nous ne pouvons pas être affirmatifs, et il nous reste à regretter encore l'ignorance où nous sommes de sa préparation.

21) *Le vaccin du D^r BOSSAN.*

Le D^r A. LECLERC a présenté, en 1921, un vaccin homéopathique antituberculeux, créé par le D^r BOSSAN. Ce vaccin serait obtenu par macération prolongée de bacilles tuberculeux. On rejetterait les corps bacillaires, et l'on recueillerait un liquide jaune ambré.

Il semblerait donc s'agir de bouillon filtré sur lequel on a fait végéter des B.K. (qui seraient dépouillés de leur enveloppe cireuse par une action diastasique, (lipasique probablement) à action lente). Il faudrait six mois pour les dégraisser. Ce produit dit de macération contiendrait en dissolution des matières grasses du bacille, ainsi que des phosphatides (ou phosphoaminolipides), par conséquent contrairement à ce qu'annonce le propagateur du vaccin, les corps microbiens seraient touchés : des phosphatides existent dans le corps du bacille (Travaux de

BAUDRAN, FROUIN et TAMURA). L'auteur affirme que le D^r GRIGAUT, qui fit cette analyse, en trouva 5 gr. par litre; donc, peut-être nous renseigne-t-il mal sur la fabrication de ce produit, en nous indiquant que ces substances passent dans le liquide.

Le vaccin en question contient un produit qui est trouvé dans la désintégration du bacille, donc ce n'est pas seulement le liquide de macération et il y a certainement autre chose que les substances annoncées. Nous revenons aux remèdes secrets et à cette irritante crainte de l'investigation que nous avons stigmatisée à propos du vaccin Spahlinger.

Quoi qu'il en soit, cette macération bacillaire est liposoluble, et mise en solution dans l'huile. Elle ne contient aucun corps bacillaire. Cette médication créerait une fièvre vaccinale (?) en réveillant les foyers tuberculeux ou produit de véritables décharges bacillaires. Il y aurait une congestion limitée et passagère des lésions. Une médication aussi active nécessiterait une prudence bien grande dans son maniement. D'ailleurs, dans le traitement type, il faut devant les réactions du malade cesser quelques semaines la cure, puis reprendre, et ainsi de suite, jusqu'à disparition des symptômes.

Il y aurait trois méthodes principales d'administration :

- par pulvérisation intratrachéale,
- par voie intraveineuse,
- par voie sous-cutanée locale.

La voie intraveineuse apporte une contre-indication relative compliquant le traitement et risquant de pro-

duire des chocs violents, surtout avec un liquide huileux.

D'autre part, les résultats annoncés ne paraissent pas différer sensiblement de ceux obtenus par les autres vaccins ; ils sont même plus faibles. Cependant, il réussirait dans les formes de début. Enfin, les doses sont énoncées en une graduation hohméopathique déroutant un peu les allopathes et rendant l'usage de ce vaccin peu pratique pour le praticien non spécialisé. Nous indiquons la posologie pour ceux qui seraient tentés d'en user : 6° — 12°, rarement 30°.

22) *L'antigène méthylique de NEGRE et BOQUET.*

Ces auteurs ont repris la technique classique déjà mise en œuvre par le D^r AUCLAIR. Ils ont utilisé un autre solvant : l'alcool méthylique. Ils ont préparé un extrait alcoolique du bacille après traitement préalable à l'acétone.

Et, du point de vue expérimental, cette méthode encourageait tous les espoirs : le cobaye était immunisé par l'antigène.

Mais l'application en pratique médicale a déçu.

Cette préparation se présente sous deux formes posologiques :

antigène pur — antigène dilué.

Dans la tuberculose pulmonaire, on se sert d'antigène dilué, (dans ce domaine ses applications sont d'ailleurs très limitées), pour les autres formes cliniques l'antigène pur.

On fait une série de douze piqûres en passant progressivement à 1/4, puis à 1/2, 3/4, 1 cc, deux fois par semaine par voie sous-cutanée. On arrête six semaines, puis on reprend.

On ne peut guère employer ce vaccin que dans les tuberculoses torpides fibrocaséieuses ou fibreuses, tuberculoses chirurgicales (adénites, péritonite tuberculeuse).

C'est un traitement très long, peu efficace, qui compte parfois d'heureuses surprises à son actif et qui a des partisans, tels que le D^r A. JACQUELIN.

23) *La Clasine tuberculeuse du Professeur JAUSION.*

M. le Professeur agrégé libre JAUSION s'est fait le protagoniste d'une nouvelle méthode antibacillaire et d'un mode personnel de préparation de vaccin original. Pour ce faire, il prend des bacilles en quantités pondérales et les soumet à un traitement des plus énergiques, il attaque une masse formidable (100 gr.) de microbes par un acide pur et c'est après cette préparation qu'il obtient son produit.

Dans un numéro spécial du « Monde Médical », publié en 1937, et consacré à la vaccination et vaccinothérapie en chirurgie, obstétrique et dermatologie, le Professeur JAUSION nous explique la technique primitive d'obtention des claso-vaccins, auxquels ont succédé les clasines (Son article porte sur « la vaccination curative en Dermatologie »).

Les claso-vaccins étaient obtenus par l'action de l'acide nitrique concentré à froid d'abord, puis une heure à l'ébullition, sur des membranes culturales épaisses et charnues. « La neutralisation se faisait ensuite à la soude » normale, avec le papier tournesol comme indicateur. Le » liquide était alors limpidifié par passages sur papier » Joseph. Le filtrat additionné d'une goutte de phéno-

» salyl pour 2 cc était mis en ampoules stériles et constituait le claso-vaccin.

» Nous avons abandonné cette technique pour en venir aux clasines, lysats débarrassés des impuretés telles le nitrate de soude, dont l'hypertonie rendait précédemment l'injection douloureuse. »

Voici d'ailleurs, le « *modus operandi* » exact de cet auteur publié dans son livre « Claso vaccins et clasines », le chapitre est intitulé : Obtention d'une clasine tuberculeuse injectable à l'animal et à l'homme par H. JAUSION et D. BODÉ.

« Notre technique d'obtention est en tous points comparable à celle des autres extraits microbiens. Dans nos premières publications, nous sommes partis de bacilles tués par la vapeur à 100° et retenus sur papier Chardin au cours de la préparation de la tuberculine. Ce magma peut être impunément manié et pesé. Nous en devons les premiers échantillons à l'obligeance du D^r LEGROUX, à l'Institut Pasteur.

» A l'origine, nous opérons comme pour un claso-vaccin; c'est au procédé des clasines que nous nous adressons maintenant et c'est donc une clasine tuberculeuse que nous produisons en fin d'opération.

» A 100 gr. de masse bacillaire encore humide et conservée à la glacière, nous ajoutons, dans un ballon, 120 gr. d'acide sulfurique ordinaire. La réaction s'effectue à une température *relativement élevée* d'abord, enfin à froid. Nous portons alors au bain-marie bouillant pendant une heure, après quoi le mélange *sirupeux et noir* est abandonné 24 heures à la température du laboratoire. Nous le versons dans un cristalliseur où

» s'opérera, tout aussitôt, la neutralisation par le carbona-
» te de chaux. L'effervescence provoquée nécessite quel-
» ques ménagements. Par affusions fractionnées on verse
» de l'eau distillée jusqu'à concurrence d'un litre après
» vérification de la neutralité au papier tournesol; nous
» exprimons la pâte plâtrée, préalablement tassée dans
» un linge fin stérile. Nous passons au Chardin, puis sur
» papier Joseph, jusqu'à limpidité du filtrat auquel nous
» ajoutons une goutte de phénosalyl par 2 cc. Le volume
» total du vaccin utilisable est environ de 500 à 600 cc
» pour les quantités de produit qui viennent d'être énon-
» cées. Un pareil extrait conservé en ampoules de 1 cc
» est inoculable dans l'hypoderme de l'homme. Il se ré-
» sorbe sans douleur et ne détermine localement qu'une
» banale réaction congestive. Il suscite parfois des pous-
» sées focales et de l'hyperthermie.

» Nous avons successivement injecté 1/20, 1/10, 1/4,
» 1/2 cc à 8 jours d'intervalle. Ainsi administrée, la
» médication a déterminé dès la deuxième injection réso-
» lution progressive des lésions avec ramollissement d'a-
» bord, puis évolution scléroatrophique (il s'agit de lupus
» et de lésions verruqueuses tuberculeuses). »

Dans le « Monde Médical », H. JAUSION ajoute, au
sujet de la clasine antituberculeuse :

« Pour notre part, nous avons publié dans certain
» compendium paru chez Babu, sur nos vaccins, les pho-
» tographies de deux cas de lupus parfaitement guéris
» par nos clasines. Nous devrions porter maints autres
» succès plus ou moins complets à leur actif. »

Dans le même numéro, il nous indique ce que sont
les clasines en tant que vaccin et il concède :

« Lysats nitriques par oxydations, lysats sulfuriques
» tendant vers une complète *carbonisation*, ne laissent
» que bien peu subsister des produits de la décomposi-
» tion mycélienne. Partis d'une intuition vaccinothéra-
» pique, ils réalisent de fait une chimiothérapie mini-
» male. Ces vaccins, d'un principe apparemment sub-
» versif puisqu'ils justifient leur nom de clasine par une
» dégradation extrême et par la brisure totale des corps
» mycéliens, aboutissent à la guérison spécifique et clini-
» quement évidente d'un organisme parasité, sans pour
» cela posséder des *propriétés antigènes*. Leur injection
» ne développe pas d'anticorps. Elle n'entrave pas la
» positivité des tests intradermiques. Enfin, de pareils
» extraits ne peuvent servir à la pratique de la réaction
» de fixation. Primitivement conçue pour les seuls cham-
» pignons, la méthode a été fructueusement étendue à
» toutes les espèces microbiennes. »

Voilà expliquée dans tous ses détails la préparation des clasines. Le Professeur agrégé libre H. JAUSION nous indique en somme que sa clasine est un lysat vaccin, obtenu par un procédé paradoxal. Il nous apprend lui-même qu'il carbonise le bacille tuberculeux. Dans ces conditions, que peut-il rester des corps bacillaires pouvant agir ? La carbonisation est un moyen de détruire tout produit organique dans les composants d'un être vivant, seuls donc les éléments minéraux subsisteraient car s'est exactement le procédé de chimie amusante qui frappe toujours l'imagination des écoliers dans les lycées et qui consiste à verser de l'acide sulfurique sur un morceau de sucre qui se carbonise instantanément sous les yeux de l'auditoire et il ne subsiste plus qu'un morceau de charbon. Le chimiste belge STAS indique que pour la recher-

che des éléments minéraux en médecine légale (arsenic) dans un tissu, il faut carboniser le fragment prélevé par l'acide sulfurique. Bien que le Professeur Gabriel BERTRAND nous ait bien fait connaître les infiniments petits chimiques, nous ne croyons pas qu'il faille attribuer une action quelconque à ces éléments minéraux dans la clausine.

D'ailleurs, le Professeur agrégé libre JAUSION nous avertit que cet extrait ne possède pas une action antigénique, donc ne développe pas d'anticorps et ne peut servir à la réaction de fixation, n'influence en rien les cutiréactions ou intradermiques, pour la bonne raison que toute protéine bacillaire est anéantie. Par conséquent il faut croire que rien ne subsiste du B.K. dans cette préparation, sauf peut-être une certaine quantité du principe actif de la tuberculine activé par la chaleur de la réaction et le scepticisme doit nous guider dans l'expérimentation de ce vaccin. Sans se tromper on peut lui faire l'objection doctrinale encore plus motivée que pour la tuberculine d'être un produit par trop artificiel.

24) *L'extrait colloïdal du D' GRIMBERG ou collobaciline.*

Il s'agit d'une endoprotéine tuberculeuse obtenue en broyant des bacilles de Koch avec de la limaille de fer.

On dose cet extrait par injection au cobaye, colorimétrie et pesage de l'extrait sec. Ce vaccin paraît convenir aux tuberculoses chirurgicales exclusivement.

Les promoteurs de la méthode ne cachent pas les récidives, les échecs à côté de quelques succès. Ce serait une médication d'appoint.

25) *L'allergine du Professeur André JOUSSET.*

Elève de LANDOUZY, le Professeur JOUSSET a consacré sa vie à la lutte antituberculeuse et il l'a fait avec constance, opiniâtreté et probité intellectuelle. Beaucoup lui ont reproché un dogmatisme sans appel parce qu'il rejetait toute erreur d'une manière catégorique et d'avoir une foi excessive dans son vaccin. Rien de plus injuste car pour qui l'a connu, cette sévérité (si sévérité il y a) était toute de surface; chez lui, l'homme était de la plus grande bonté et rien n'était plus émouvant que la joie silencieuse de ce savant lorsqu'il donnait son exeat à un tuberculeux guéri. Aucune partialité non plus, il lui arrivait, quand un malade ne supportait pas son vaccin, de le mettre aux sels d'Or. Le seul reproche que nous pourrions lui faire, c'est son excessive modestie. Avant d'étudier son Allergine, nous tenions à lui rendre cet hommage (1).

L'Antigène qui, dès 1915, permettait au Professeur JOUSSET d'obtenir un sérum antituberculeux sur le cheval et faire acquérir à cet animal l'immunité, est à la base de l'Allergine. Cet antigène était un extrait bacillaire impur, ce qui n'avait pas d'importance puisqu'il s'agissait d'animaux robustes, capables d'y résister.

Mais, pour l'homme, il fallait un produit vaccinant beaucoup plus doux et plus pur. Nous cédon's d'ailleurs, à ce sujet, la parole au Professeur JOUSSET.

« La préparation de l'Allergine doit concilier deux obligations difficiles à réaliser avec le bacille tuberculeux, obtenir à la fois un produit antigénique et

(1) Au moment où nous avons soutenu notre thèse, au début de juillet le Professeur Jousset était encore en vie.

» inoffensif. C'est-à-dire que la substance en question
» doit être isolée sans trop heurter le bacille, les anti-
» gènes microbiens étant éminemment fragiles et que,
» d'autre part, il faut la *dépouiller de ces éléments solu-*
» *bles ou insolubles* qui confèrent au bacille de Koch sa
» terrible nocivité.

» Le PREMIER ACTE de cet isolement difficile sera L'ÉLI-
» MINATION DE LA TUBERCULINE DONT NOUS AVONS MAINTES
» FOIS CONSTATÉ LES FACHEUX EFFETS. Le SECOND sera le
» rejet des poisons *cireux nérosants et de valeur anti-*
» *génique nulle ou médiocre* qui adhèrent au corps mi-
» crobien.

» A cette tâche des plus ardues, nous avons consacré
» vingt-cinq années d'efforts. »

Voilà donc pour répondre à ces impérieuses directives
comment s'obtient l'Allergine :

« L'Allergine est extraite à basse température des
» bacilles humains ou bovins patiemment sélectionnés :
» leur caractéristique essentielle est une grande toxicité,
» très fragile, nécessitant d'être soigneusement entre-
» tenue par de fréquents passages sur l'animal. Cette
» souche peut tuer par injection intraveineuse un cobaye
» de 500 gr. à la dose de 4 mmg sec en quelques minu-
» tes, dose huit à dix fois supérieure à la toxicité habi-
» tuelle du bacille humain. »

Ces bacilles sont cultivés sur milieux habituels (milieu
au glyocolle), sont tués à basse température (+50°), lon-
guement lavés à l'eau pour éliminer toute trace de tuber-
culine, puis traités par moyens mécaniques puissants
(broyage, congélation fractionnée, expression à la presse
hydraulique), suivie d'une macération prolongée en mi-

lieu neutre. L'émulsion ainsi obtenue est clarifiée par centrifugation (pour éliminer les débris bacillaires) et par collage.

Il en résulte un liquide ambré, transparent, à peu près dépouillé de corps bacillaires, qui, desséché, constitue l'Allergine.

« Cet extrait, chimiquement mal défini, n'est qu'un » mélange où dominent des complexes protéiniques et » lipidiques appartenant au groupe des phosphatides. »

Il n'est pas dialysable.

De réaction légèrement acide, il donne en solution à 1 % un ph de 6 (le solvant glyciné présentant lui-même un ph de 5,6). L'Allergine présente la fragilité ordinaire aux produits organiques microbiens. Elle est éminemment putrescible et ne se conserve bien que dans la glycérine ou l'eau chloroformée.

La chaleur supprime ses propriétés biologiques : « elles commencent à s'éteindre après chauffage d'une heure à 60°, pour disparaître complètement à 105° ».

Nous remarquerons, en effet, que le Professeur JOUSSET a pris toutes ses précautions pour ne pas altérer le protoplasme du B.K. dans sa composition.

La température de 50° donnée comme devant tuer le B.K. est-elle suffisante pour cela ? J. COURMONT nous dit qu'il faut douze heures pour y parvenir étant donné la grande résistance du B.K. Nous doutons que dans cette préparation le bacille subisse un aussi long chauffage car son protoplasme aurait tout le temps de se dissocier progressivement au cours de ce traitement. Aussi, sommes-nous fondés à croire que le Professeur JOUSSET a adopté une durée plus brève. Le bacille, selon notre opinion

personnelle, ne serait mis qu'en sommeil par un chauffage de quelques heures. YERSIN donne 70° comme température tuant les cultures rapidement. Les bacilles desséchés ne sont qu'atténués par un chauffage de 3 heures à 100° (GRANCHER et LEDOUX-LEBARD).

D'autre part, J. COURMONT dit que le B.K. peut vivre encore à 46°.

Pour nous, la méthode du Professeur JOUSSET serait donc une hypotyndallisation (la tyndallisation proprement dite est un chauffage à plusieurs reprises à 58° pour stériliser un liquide sans en altérer la composition). Cela expliquerait que dans son livre sur la tuberculose, il parle de la difficile, dangereuse même, préparation de l'Allergine. N'est-ce pas une allusion à la manipulation de bacilles à moitié morts ? Peut-on employer le terme de vivisection pour qualifier l'action des agents d'extraction agissant à froid, ou bien simplement entendre qu'il travaille sur des bacilles encore quelque peu vivants, en somme engourdis. Le broyage libérerait le protoplasme bacillaire, la congélation fractionnée empêcherait la décomposition des protéines bacillaires et ferait éclater les corps bactériens échappés au broyage, l'expression à la presse hydraulique en extrairait tous les sucs.

L'opération capitale serait la centrifugation éliminant les corps et les débris bacillaires subsistants. Le liquide décanté seul serait recueilli et subirait le collage, deuxième opération de clarification. Elle consiste à rendre limpide un liquide (vin, sirop, etc.), en précipitant les particules solides en suspension sans en altérer la composition. Il superpose donc son action à la centrifugation pour éliminer tout élément figuré dans le vaccin.

Nous soupçonnons d'ailleurs, comme le Professeur JOUSSET nous parle avec insistance du danger de garder les poisons cireux et sachant que rien n'échappait à cet esprit si sagace, que les bacilles chauffés à 50° subissent l'action d'une diastase ou d'une saponine, à la manière d'ARIMA, en évitant l'écueil des solvants volatils brutaux et qu'aussi, dans son bref résumé, il omette de mentionner ce détail, pensant avoir comblé cette lacune en nous ayant averti qu'il faut absolument éliminer ces éléments.

On voit donc qu'au cours de toutes ces manipulations, le souci constant a été de faire tout pour éviter d'altérer la composition des constituants protoplasmiques bacillaires. En particulier, le fait de ne tuer vraisemblablement qu'incomplètement les bacilles tuberculeux pour en extraire un produit ayant vraiment les qualités du protoplasme vivant.

Nous n'aurions pas insisté sur ces détails d'une manière que peut-être certains trouveront oiseuse si nous n'avions eu l'intention de faire écho à une querelle qui blessa profondément le Professeur JOUSSET, lorsque quelqu'un s'avisa de qualifier son vaccin de tuberculine, surtout lorsque l'on sait que ce grand médecin avait dix-sept ans par avance répondu à ce grief.

En somme, cette préparation correspond assez bien à la définition qu'en donnait postérieurement le Professeur JOUSSET : c'est une sorte d'endoprotéine, ou extrait total de bacille sans tuberculine ou en quantité pratiquement négligeable.

Le D^r J. A. WEIL, en 1931, dans la « Presse Médicale », publia un article où par certains rapprochements, il identifiait l'Allergine à la Tuberculine T.R. de Koch.

A la première lecture de ce travail touffu, rédigé sans clarté, hérissé de conditionnels et de points d'interrogations, voulant en somme prouver que le Professeur JOUSSET n'ayant pas éliminé (selon lui) la tuberculine, le principe actif de son allergine serait donc de la tuberculine; cette assertion basée uniquement sur des rapprochements, il se dégage l'impression que cette argumentation n'est pas solide, surtout vers la fin, où l'auteur dévie longuement sur les lupus.

Cette publication examinée plus attentivement, montre que ce travail est superficiel et repose sur des analogies théoriques, des hypothèses hasardées, plein de lacunes, de réticences, incomplet sur les points qu'il serait absolument utile de mettre en lumière, la forme conditionnelle, employée à maintes reprises, laissant planer le doute sur la sûreté de l'argumentation de l'auteur, obscur par l'emploi ça et là d'un vocabulaire scientifique, seulement intelligible de ceux qui y sont familiarisés, en plus, plusieurs confusions embrouillant encore les hypothèses formulées égarent le médecin non spécialisé et ne font qu'alerter chez lui le réflexe développé à juste titre par la prudence de ses maîtres : proscrire l'Allergine, puisque l'on insinue son identité avec la tuberculine.

En un mot, J.-A. WEIL n'établit qu'une analogie théorique et partielle et n'apporte, à l'appui de ses dires, aucune expérience clinique personnelle, montrant qu'il a pu, par la pratique, acquérir ces convictions. Il les base sur une analyse rapide et incomplète, un travail d'exégèse peu probant, des citations faciles des chercheurs étrangers et Américains, un parallèle des publications de Koch et d'André Jousset.

Nous allons, néanmoins, pour l'édification du lecteur, résumer ce que J.-A. WEIL a écrit, ce qu'on lui peut opposer, ce que le Professeur JOUSSET, dans une de ses œuvres peu connues et qui aurait évité bien des erreurs à notre critique, avait réfuté dix-sept ans par avance, la réponse qu'il fit un mois après cette attaque injustifiée et les deux notes publiées dans la « Presse Médicale » par chacune des parties, pour terminer cette discussion.

Au début, J.-A. WEIL nous apprend qu'il fait, depuis deux ans, des recherches sur le B.K. Il a démontré avec R.-F. LE GUYON, que la tuberculine est le poison exogène du bacille tuberculeux.

« Après avoir démontré, avec notre collaborateur R.-F. LE GUYON, qu'il existait effectivement un produit »
» *exo-microbien* passant dans le milieu de culture, pouvant être séparé des corps bacillaires par ultrafiltration et doué de propriétés tuberculiniques, nous avons »
» montré cependant que ce qu'on appelait tuberculine »
» désignait, en réalité, toute une série de corps très complexes. »

» Ces produits diffèrent, selon leur mode de préparation et dérivent, dans leur plus grande partie, de la »
» fraction protéique du B.K., soluble dans l'eau et pouvant diffuser dans le milieu de culture et surtout doué »
» des propriétés de la tuberculine ancienne de Koch, en particulier celle de donner des *cuti-réactions* et des »
» *réactions de précipitation en présence de sérums précipitants.* »

L'agent actif de cette *fraction protéique* diffusible ou tuberculine serait l'acide tuberculinique, selon les travaux de GORIS, des Américains R.-D. GOGHILL, T.-B.

JOHNSON et E. BROWN. *Cet acide diffuserait des cultures vivantes et serait hydrosoluble.* Ce serait un acide nucléique que T.-B. JOHNSON et E. BROWN auraient retrouvé après RUPPEL, LEVENE et qui, contrairement au résidu constitué par des acides aminés, serait doué de propriétés tuberculiniques.

C'est alors qu'il s'attaque à l'Allergine.

« Nos recherches précédentes nous ont amené à prendre connaissance des intéressants travaux que M. le Professeur Agrégé JOUSSET a consacrés à une substance particulière extraite du bacille de Koch et qu'il a appelée Allergine. » Il nous dit avoir fait une étude plus approfondie de ce produit, l'a comparé à différentes substances ou complexes de substances antérieurement ou ultérieurement extraites du bacille de Koch. Mais, plus loin, il dit avoir puisé sa science dans deux articles d'André Jousset. Il est donc bien net qu'il ne s'agit que d'études ou comparaisons sur le papier.

Les B.K. employés ne sont pas dégraissés (ce dont nous ne sommes pas si sûrs que lui). Il note ensuite que dans l'allergine doivent subsister des protéïdes :

« Parmi les produits existants dans l'Allergine, y a-t-il la protéïne hydrosoluble de R.-D. COGHILL ou celle alcalisoluble isolée par le même auteur ? ». Il suppose qu'il doit y avoir aussi des *nucléoprotéïdes* donnant par hydrolyse l'acide nucléique de T.-B. JOHNSON et E.-B. BROWN. Pour ce qui est des phosphatides, il y a certainement des lipides difficilement identifiables (évidemment).

Mais, nous arrivons à l'argumentation la plus substantielle :

L'Allergine aurait une préparation qui ressemblerait à celle de la *T.R.* ou *tuberculine nouvelle de Koch*. Et il concède cependant que toutefois *il n'est pas question de chauffer les bacilles dans cette préparation*. Différence déjà capitale, ainsi que nous le verrons tout à l'heure. Il cite textuellement Koch et après lui, nous le referons, car cela nous permet de noter la première erreur de notre critique. Écoutons KOCH :

« Les bacilles provenant d'une culture virulente de
» bacilles tuberculeux et non dégraissés sont desséchés
» *dans le vide*, puis broyés dans un mortier d'agate, au
» moyen d'un pilon de même substance, jusqu'à ce qu'on
» obtienne une masse qui ne contienne plus qu'une petite
» quantité de bacilles colorables. Cette masse émulsion-
» née dans l'eau distillée, triturée, est soumise à la centri-
» fugation, exercée pendant 30 à 45 minutes au moyen
» d'une machine faisant 4.000 tours à la minute.

» Au bout de ce temps, elle se retrouve divisée en deux
» couches : une couche *la supérieure T.O.*, composée
» d'un liquide blanchâtre, opalescent, ayant à peu près
» les mêmes propriétés que la tuberculine ancienne et
» *une couche inférieure T.R.* ou résiduelle, constituée
» par un précipité boueux, adhérent au vase. On décante
» la tuberculine T.O. La tuberculine résiduelle est séchée
» à nouveau, broyée, centrifugée à nouveau à plusieurs
» reprises. Les liquides surnageants sont séparés par dé-
» cantation. Après plusieurs centrifugations, il ne reste
» pour ainsi dire plus de dépôt; les premiers liquides
» décantés, à l'exception du premier qui constitue la tu-
» berculine T.O., sont réunis. On obtient, en général, un
» liquide clair qui contient les différentes substances en-
» trant dans la constitution des corps microbiens. »

Il veut absolument, en se tenant à la lettre du texte d'André JOUSSET, confondre Allergine et Tuberculine T.R. En confrontant les deux descriptions de KOCH et du Professeur JOUSSET, nous voyons que le corps qui serait comparable à l'Allergine serait non pas la T.R., mais la T.O. Mais continuons.

Donc l'Allergine serait préparée comme la T.R. et les divers traitements qu'elle subit ne permettrait pas l'élimination de la tuberculine, donc elle contiendrait de la T.A. et en aurait toutes les propriétés.

Elle serait donc très toxique et il feint de s'en effrayer.

Il met en doute la thermolabilité de l'Allergine, en s'appuyant sur un texte d'A. JOUSSET qui peut prêter à quelque ambiguïté, si on veut pousser les choses un peu loin.

« Si on chauffe l'Allergine un quart d'heure par exemple à 105°, son pouvoir détecteur est profondément modifié, son pouvoir détecteur s'éteint. »

Mais, il oublie de citer une autre phrase du Professeur JOUSSET qui remet les choses au point. Il passe ensuite sous silence quelques propriétés remarquables de l'Allergine, l'opposant davantage encore à la tuberculine.

Pensant avoir convaincu le lecteur par ces vues toutes gratuites sur l'identité de la Tuberculine et de l'Allergine, il s'aventure sur le terrain de la clinique pour trouver également des ressemblances qui le frappent.

La T.R. donne parfois des résultats heureux en tuberculose pulmonaire et la tuberculine ancienne agit sur le lupus avec prédilection. Il s'étend longuement sur le lupus et nous apprend que l'Allergine serait une vieille chose

qu'il est dommage d'avoir ressorti, étant donné que les résultats obtenus avaient conduit au rejet de cette médication. Ce n'était pas la peine de rebaptiser la tuberculine Allergine.

Il est fort regrettable qu'un médecin voulant faire une étude documentée et sérieuse sur une question aussi passionnante, ait été réduit à une telle pauvreté d'argumentation, à jouer sur les mots, à n'avancer rien de probant ou de positif, à montrer qu'il ne s'est pas renseigné sur l'Allergine autrement que d'une manière livresque et à achever par de molles conclusions d'une dialectique hésitante et bien souvent à côté de la question. Cet article voulant être acte d'accusation et réquisitoire, aurait gagné à être impeccable et ce n'est pas le cas.

En un mot, le débat se résume ainsi :

L'Allergine, dans sa préparation, n'a pas éliminé la tuberculine, ou pour éviter une amphibologie qui fatigue l'attention du lecteur, son principe actif.

Or, nous pouvons fort bien admettre que si le B.K. *in vivo* abandonne la plupart de son acide tuberculinique au liquide de culture, il peut fort bien, mort, tout lui céder. Le lavage à l'eau très prolongé d'André JOUSSET serait donc très efficace.

AUCLAIR nous a appris que le B.K. en mourant, libère tous ses acides gras, lésant les tissus avoisinants, pourquoi ne livrerait-il pas intégralement son acide tuberculinique ? Le Professeur JOUSSET ayant usé de diastases pour l'inoscopie, pourquoi n'utiliserait-il pas une lipase ou une saponine pour dégraisser le B.K. et détruire ces complexes phosphoaminolipidiques ?

Enfin, le recours au texte de R. KOCH démontre que la comparaison n'est valable que pour la T.O., le Professeur JOUSSET rejetant le culot de centrifugation et collant le liquide surnageant pour enlever les débris bacillaires. De plus, A. JOUSSET opère sur des bacilles tyndallisés et par voie humide, KOCH sur des bacilles desséchés et vivants.

Dans la comparaison des deux corps au point de vue propriétés physiques, il escamote la fragilité de l'Allergine et la résistance de la tuberculine qui peut être conservée à la température du laboratoire et exposée à la lumière diffuse dans un flacon de verre blanc, toutes ses propriétés pendant plus de six ans.

La tuberculine dialyse et l'allergine pas, ce qui démontre que ses molécules sont beaucoup plus grosses que celles de la tuberculine.

La thermolabilité de l'allergine est caractérisée bien nettement par cette phrase d'A. JOUSSET que J.-A. WEIL se garde bien de citer : « La chaleur détruit ses propriétés » biologiques, elles commencent à s'éteindre après un » chauffage d'une heure à 60°, pour disparaître complètement à 105° ». Donc, dès la température de 60°, elle est altérée comme pour toutes les diastases, différence profonde avec la tuberculine, qui supporte 20 heures l'ébullition et s'en trouve renforcée.

Au point de vue clinique, la comparaison est dérisoire. La principale indication de l'Allergine est la tuberculose pulmonaire. Il s'est trouvé qu'en usant de cette médication dans les autres branches de la médecine, il y a eu des résultats magnifiques, mais ce n'est pas pour le lupus seul qu'elle a été trouvée. Elle donne des réac-

tions analogues à la tuberculine, mais tout antigène tuberculeux agit de même en réagissant sur le foyer, en créant des phénomènes locaux au point d'injection et donnant de la fièvre. Tous les vaccins antituberculeux sont dans ce cas.

Sur le terrain clinique, comme sur le plan théorique, la preuve de l'identité n'est pas faite, loin de là.

Pressentant cela, nous avons relu l'étude sur la tuberculine d'A. JOUSSET et nous y avons trouvé la description détaillée de toutes ses expériences. Dix-sept ans avant J.-A. WEIL, et sans ultra-filtre, il avait pu démontrer la possibilité de dépouiller le B.K. de sa tuberculine en le tuant. Il avait donc, par une suite de déductions logiques, mis au point les méthodes dont tous se sont servis dix-sept ans après lui pour mesurer l'action du principe actif de la tuberculine et sans le citer.

Nous devons le signaler ici et en rendant justice à un Français qui, sans bruit, a fait une besogne devançant les étrangers par les conclusions où il était arrivé, tirer de l'oubli ses travaux et le mettre à l'honneur.

C'est la pièce maîtresse de l'œuvre du Professeur JOUSSET par laquelle il déduisait d'expérimentations conduites avec la plus grande rigueur et la plus méthodique intelligence que la tuberculine était un produit nocif et impropre à la vaccination humaine. Capitale aussi : nous y trouvons en germe tout ce que sera l'Allergine, milieux de culture, comment elle sera débarrassée de l'agent actif de la tuberculine, comment tous les écueils rencontrés dans la préparation de la tuberculine ont été utilisés pour l'éliminer, comment aussi il a tyndallisé des bouillons de culture. Oui, le B.K. tué abandonne à son

bouillon de culture tout son poison par autolyse et les expériences si simples et si concluantes d'André JOUSSET l'ont pertinemment démontré. Donc, lavé et relavé, le B.K. abandonnera les dernières décharges de ce nucléoprotide porteur des propriétés tuberculiniques. Ce n'est pas pour rien que ce grand chercheur et travailleur s'est penché pendant vingt-cinq ans sur cette question et l'a retournée sur toutes ses faces. Comme nous le pressentions avant de la connaître, cette étude nous a convaincu qu'il avait mûrement pesé le problème.

Dans ce mémoire, si riche de substance, nous ne prendrons que quelques faits, mais les plus démonstratifs et qui nous éclaireront sur le rôle de précurseur des travaux modernes que joua André JOUSSET.

Il débute donc par une profession de foi : à son avis, il ne faut pas rechercher à concentrer la tuberculine par des procédés chimiques. C'est du travail stérile; il faut se baser sur les substances extraites de la tuberculine ancienne, à les essayer et à les apprécier avec deux modes de réactifs ou de tests : l'un *in vivo* la cuti, l'autre la précipitation *in vitro* au contact de sérums précipitants de chevaux préparés contre la tuberculine. Cette dernière réaction donne une précision de l'ordre du 1/10.000 cc de tuberculine brute.

Dans une première série d'expériences, il démontre l'identité des tuberculines bovines, équine, humaine, aviaires ou provenant des bacilles homogènes. Nous avons d'ailleurs parlé de cette question à la bactériologie.

Ces études préliminaires ayant permis d'éprouver la valeur de ces méthodes, il passe au *problème capital*.

« La tuberculine est-elle une émanation naturelle (antolysat ou sécrétion) du bacille ou un produit factice résultant de la manipulation des cultures ?

» Lorsqu'on envisage d'une part la fragilité bien connue des toxines microbiennes si sensibles à l'action du temps et de la lumière et de la chaleur et des substances les plus diverses, et de l'autre la résistance extraordinaire de la tuberculine aux différents agents physiques et chimiques et spécialement sa thermostabilité, il est permis de se demander si elle ne constitue pas un mélange artificiel créé de toutes pièces et n'ayant qu'un rapport très lointain avec les toxines naturelles. »

Est-ce un antolysat, c'est-à-dire la macération cadavérique du bacille tué ou un produit d'élaboration des bacilles vivants analogue à une sécrétion ?

Et, sans se donner tout le mal que prend J.-A. WEIL, il cherche par un moyen bien simple à trouver si *les bacilles vivants diffusent un produit* qui donnera une réaction positive avec les deux méthodes de contrôle dont il dispose.

Pour ce faire, il prélève du bouillon de cultures séparées de leur voile par simple filtration, *le sérum donne un précipité avec.*

Poursuivant ses investigations, A. JOUSSET va se rendre compte maintenant de comment peut évoluer ce pouvoir précipitant : il prélèvera donc quelques cc de bouillon sous-jacent au voile chaque semaine depuis l'ensemencement : *le taux de précipitation augmente avec l'âge de la culture.* Il faut attendre au 14^e jour de l'ensemencement pour que le phénomène apparaisse : il s'en

déduit que la production toxinique est proportionnelle à la masse bacillaire.

En quelques expériences nettes et claires, voilà déjà une partie de la question tranchée. Mais, pour le bacille tué, que se passe-t-il ?

Le pouvoir toxinique s'accroît pendant quelque temps puis disparaît. Donc, le bacille tué abandonne tout son poison tuberculinique au milieu aqueux dans lequel il se trouve. Voilà donc posé le principe de l'élimination de la tuberculine par lavage à l'eau sur une base expérimentale, car plus loin, A. JOUSSET nous montre que ce produit est bien l'agent actif de la tuberculine. J.-A. WEIL aurait donc bien fait de lire ce texte avant de se lancer dans ses critiques, bien qu'il se targue de connaître exactement les travaux de ce savant.

Le Professeur JOUSSET tue donc les bacilles en faisant plonger par agitation les voiles au fond des ballons, ce qui amène la mort des bacilles en 8 à 10 jours.

« L'immersion et le mouillage des corps bacillaires » semblent avoir, à la température de l'étuve, produit » la libération des endosubstances précipitantes, suivie, » à la longue, d'une destruction partielle. » Cette production toxique monte pendant des semaines, puis finit par descendre, « on assiste à un nouvel accroissement du pouvoir précipitant, qui se poursuit pendant des semaines puis s'arrête et finit, après des mois, par disparaître ».

A. JOUSSET hésite beaucoup à expérimenter sur l'homme pour contrôler par la cuti. Afin de se prémunir contre tout danger, il se décide donc à tyndalliser le produit brut, à essayer en utilisant des filtrats de culture de deux

mois sur bougie (la tyndallisation est faite en chauffant ce filtrat quatre fois une heure à 60° à deux jours d'intervalle. Une semblable opération était effectuée sur du bouillon-témoin non ensemencé).

Ce bouillon filtré ainsi donnait des *papules supérieures* à celles du bouillon vierge mais *inférieures* à celles de la tuberculine ordinaire filtrée.

Donc, la preuve était faite. Il nous paraît superflu d'insister sur le parti qui en sera tiré pour la préparation de l'Allergine. D'autre part, nous croyons que le mode de tyndallisation adopté pour cette expérience a été utilisé pour les souches de l'Allergine en abaissant la température à 50°. Le Professeur JOUSSET en déduit donc :

« En résumé, dans les bouillons de culture apparaît
» spontanément, sous l'influence de la végétation bacil-
» laire, *une partie* de la substance à laquelle la tuber-
» culine doit ses actions précipitantes à l'égard du sérum
» des chevaux immunisés et son action locale sur l'or-
» ganisme des tuberculeux. Cette substance n'est donc
» pas complètement artificielle, elle est ébauchée par les
» bacilles eux-mêmes, qu'il s'agisse d'autolyse ou de sé-
» crétion, ce caractère naturel plaide fortement en la
» faveur de la spécificité de la substance ainsi élaborée,
» qui la rapproche des élaborations toxiques. Mais,
» comme elle ne jouit que d'une toxicité primaire, li-
» mitée, nous lui donnerons au lieu du nom de toxine
» celui de spécifine. »

Ensuite, il nous démontre que la chaleur permet d'activer l'autolysat du bacille en le dissociant et en libérant le principe actif de la tuberculine.

« Il y a donc, dans les bouillons de culture, une substance soluble, secrétée par ce bacille agissant *in vitro* et *in vivo*, dont la chaleur exalte les propriétés. Nous verrons plus loin qu'elle est de nature protéïdique et que la chaleur agit sur elle en la transformant en produits de dégradation, qui sont les véritables agents actifs de la tuberculine. La chaleur de l'étuve suffit d'ailleurs à opérer cette transformation, et c'est ainsi qu'à mon avis s'expliquerait l'existence des deux réactions spécifiques avant toute ébullition dès la deuxième semaine qui suit l'ensemencement. »

Dans la deuxième partie des expériences, qui portent sur l'analyse de la tuberculine, le Professeur JOUSSET a poursuivi deux séries de recherches : dans un premier travail il a essayé de purifier et de concentrer le principe actif de la tuberculine pour tenter, en obtenant des tuberculines excessivement puissantes, d'aboutir à la production d'un sérum très riche en antitoxines, mais ces essais se sont montrés décevants. La progression des effets *in vivo* n'est pas superposable à la concentration *in vitro*, la puissance d'action de la tuberculine ne subit pas une croissance parallèle. On se heurte à un seuil. A. JOUSSET nous dit qu'il est donc impossible de concentrer la tuberculine comme une toxine tétanique par exemple; il n'a pas pu avoir un effet de secousse violente pour obtenir un sérum thérapeutique.

Dans la seconde catégorie de travaux, il essaie, par voie chimique, d'identifier le principe actif de la tuberculine.

Il pense que ce doit être une albumine instable, mais non coagulable à la chaleur. Ce n'est donc pas une alcali

albumine, puisque *le bouillon s'acidifie* avec les progrès de la *culture*. « Il existe, en effet, dans la tuberculine une » substance analogue à la toxomucine de WEYL, baptisée de noms divers par HAMMERSCHLAG, NENCKI, » KUHNE, BEHRING, ROMMER et RUPPEL. Cette substance » précipitable par les acides organiques ou les acides » minéraux très dilués *n'est autre qu'une nucléoalbumine » phosphorée.* »

Cette nucléoprotéine est une protéose dialysant facilement, cette substance apparaît assez éloignée des nucléoalbumines, dont elle dérive.

Il essaie d'entraîner ce principe actif par adsorption avec les précipités des métaux lourds ou par les colloïdes minéraux. Il ne peut le purifier que par le noir animal. En dégradant progressivement la molécule albuminoïde, le principe actif reste toujours mais ne subsistent, en outre, que des traces d'acides aminés, des bases xanthiques ou des corps voisins très simplifiés ; lequel de ces corps représenterait le groupe prosthétique ou simplement le corps doué des propriétés de la tuberculine ?

« Est-ce à dire que le fameux principe actif, si insaisissable, se soit réfugié dans les derniers résidus organiques. On serait tenté de l'admettre quand on voit » l'affinité du bacille tuberculeux pour ces substances » (Acides aminés, bases xanthiques ou corps voisins très » simplifiés) et la facilité avec laquelle il se développe » sur les milieux artificiels au glyocolle et à la créatinine et quand on sait que ces milieux sont particulièrement aptes à l'élaboration de tuberculines très » actives. » De ces vues nous pourrions peut-être déduire

que le toxique tuberculeux serait le produit d'altération de ces deux aminoacides, un ou des alcaloïdes animaux très simples, analogues aux ptomaïnes d'Armand GAUTIER ou un groupe prosthétique élémentaire qu'il serait très utile d'identifier.

En tous cas, là encore nous touchons à l'Allergine : le Professeur JOUSSET utilise des milieux au glyocolle pour ses cultures. Il a ainsi des souches particulièrement virulentes, utiles à la préparation vaccinale.

En résumé, A. JOUSSET pense que la recherche de ce corps est chimérique parce que : 1° il faut des quantités très importantes de tuberculine pour recueillir des quantités infimes de ce corps (1/10.000 à 1/20.000 du poids de tuberculine analysée); 2° l'analyse altère ou fait disparaître graduellement le principe actif.

Pour conclure, il dit :

« Si ce principe est un corps possédant une individualité concrète, ce corps n'appartient ni aux protéines, ni aux peptones, mais semble voisin des acides aminés. C'est une substance fuyante dont il paraît chimérique de vouloir poursuivre l'isolement. La tuberculine n'est, en somme, aussi bien à sa phase initiale d'apparence naturelle qu'après son achèvement par la main de l'homme, qu'un *autolysat*, traduisons un produit excrémental, un déchet bacillaire, une *véritable scorie*. Or, tout n'est pas bon dans les œuvres des microbes pour conduire à l'immunité. C'est donc faire fausse route que de recourir à tout ou partie de la tuberculine pour vacciner contre la tuberculose.

» Inefficace et dangereuse dans la cure de la tuberculose constituée, impuissante dans la prévention, la

» tuberculine ne doit et ne peut servir qu'à dénoncer la
» tuberculose et à en mesurer la grandeur. C'est d'ail-
» leurs lui faire encore une bien belle part. »

Après une condamnation aussi vigoureuse et un tel dédain pour la tuberculine, il est au moins piquant pour J.-A. WEIL de venir nous dire que l'Allergine est de la tuberculine. Nous ne retiendrons de cette démonstration que deux faits essentiels :

1° La capacité d'autolyse du B.K., mort, libérant toujours son principe actif dans un milieu aqueux, vivant n'en cédant qu'une partie. Cet autolysat voit sa toxicité exaltée par la chaleur ;

2° L'analyse poussée très loin par A. JOUSSET et qui avance considérablement la connaissance du principe actif de la tuberculine.

Et nous pourrions, à juste titre, dire qu'il a été en ces deux matières un précurseur génial et qu'il est fort regrettable que le silence soit aussi absolu touchant la priorité de ses trouvailles et la mise au point de ses méthodes de détection de la tuberculine, utilisées sans une retouche par les autres auteurs.

Dans sa réponse dans la « Presse Médicale », un mois après, jour pour jour, le Professeur JOUSSET répond verbalement à J.-A. WEIL : l'Allergine n'est pas du tout de la tuberculine T.R. ou N° 2. La tuberculine est thermostable et dialysable : elle n'a pas le monopole des cuti, d'autres corps en donnent, donc il n'y a rien d'extraordinaire que l'Allergine en provoque sans pour cela en être.

L'Allergine a un mode de préparation voisin de la T.O. A. JOUSSET a essayé la toxicité de l'Allergine sur

7.000 animaux, pendant 34 ans et sa conviction repose sur des faits solides. Sur le plan clinique, 3.000 médecins de France et de l'Etranger ont usé de l'Allergine, ils n'ont pas signalé de faits toxiques imputables à ce vaccin. Il le met au défi d'avoir pu obtenir la guérison de neuf cas de méningites tuberculeuses contrôlées bactériologiquement avec de la tuberculine, d'assécher avec comme par l'Allergine les trajets fistuleux les plus rebelles, de guérir les kératites phlycténulaires les plus tenaces en quelques injections, sans parler de multiples cures de tuberculose pulmonaire.

Oui, cette médication est empirique, mais tout notre travail de laboratoire, en biologie, n'est-il pas du plus pur empirisme ?

Après cette virulente mercuriale, nous aurions pu penser que J.-A. WEIL en serait tresté là. Dans le numéro du 10 octobre de la même année, il publie, à la correspondance de la « Presse Médicale », une note qui veut être un bulletin de victoire, mettant l'autorité de l'Académie de Médecine de son côté et il est persuadé que cette sensationnelle citation interdit tout commentaire. Que le lecteur en juge.

D'abord, il se plaint du ton de la réponse d'A. JOUSSET. Ensuite il dit que *de toute évidence*, dans son article précédent, il ressortait que du mode de préparation de l'Allergine, cette substance contenait le principe actif de la tuberculine, qu'elle avait tous les avantages (???) et inconvénients de la tuberculine ancienne. Il ajoute que A. JOUSSET ne répond à aucun de ses arguments, qu'il a cité des faits (lesquels ?) et que son allergine n'est qu'un extrait de bacilles broyés, comme en témoigne le

rapport de la commission des vaccins de l'Académie de Médecine.

Le Professeur A. JOUSSET ayant sollicité de l'Académie de Médecine l'autorisation nécessaire pour fabriquer son vaccin, elle donna un avis favorable.

Il ressort des conclusions publiées au « Bulletin de l'Académie de Médecine », séance du 10 février 1931 (Rapport présenté au nom de la commission des sérums par M. Jules RENAULT, rapporteur), et J.-A. WEIL cite textuellement, que :

« MM. CALMETTE et CRUVEILHIER, rapporteurs devant
» la commission des vaccins et sérums du Ministère de
» la Santé Publique, ont visité le laboratoire de M. JOUSSET, *qui est installé avec toutes les garanties désirables*,
» ils font remarquer que l'allergine est un extrait chimiquement mal défini, mélange où dominant des complexes protéiniques et lipoidiques appartenant au groupe des phosphatides. Ils ont fait des expériences sur des lapins et des cobayes et constaté que l'allergine contient *une très petite quantité de tuberculine*, malgré les soins apportés à la préparation pour l'en débarrasser. »

Sur leur proposition, la Commission a émis un avis favorable sous les réserves :

1° Que l'autorisation était valable pour un an et que l'auteur fournirait de nouvelles observations de malades guéris ;

2° De mentionner que c'est « un extrait aqueux de bacilles tuberculeux broyés ».

Et voilà : sans commentaires vraiment !

Il nous semble que les conclusions de la docte Assemblée ne sont pas si méchantes pour l'Allergine. Il y a d'abord un premier point d'établi : Un savant de valeur éminente et universellement respectée, un homme d'honneur et de haute probité, notre spécialiste le plus connu et le mieux au fait de la question, Albert CALMETTE, a reconnu l'innocuité de l'Allergine, après essais sur le lapin (animal d'expérience plus intéressant que le cobaye pour Jules AUCLAIR, parce que sa tuberculose se prête mieux à comparaison avec la tuberculose humaine et qu'il est beaucoup plus résistant à cette affection que le cobaye) et le cobaye. Nous pouvons donc nous fier aveuglément à ses expériences. Nous aurions souhaité que J.-A. WEIL étaie ses craintes au sujet de l'Allergine sur des protocoles de laboratoires. Où sont ses essais ? Quels malades a-t-il vu ou tous aggravés ou tués par l'Allergine ?

Cette question est donc jugée pour ce qui est de ce point.

En ce qui concerne la présence de tuberculine, voilà la seule fiche de consolation apportée à notre critique par la lecture de ce compte rendu. Il y en a d'abord fort peu et cela est très important, car si l'Allergine devait son action à cette tuberculine, ce serait incompréhensible ; les mêmes doses de tuberculine pure ne donnent pas certainement les mêmes résultats. Pourquoi celle-ci et non celle-là serait-elle la plus active ?

Ensuite, il y a la qualité de cette tuberculine, André JOUSSET, dans son étude sur la tuberculine, insiste sur le fait que le principe actif de la tuberculine des bacilles non soumis à l'ébullition est « d'une toxicité primaire limitée ». Par conséquent, l'allergine préparée avec

des bacilles traités à $+50^{\circ}$, conserve cet agent actif sans qu'il soit activé par le chauffage. Donc, il est beaucoup moins toxique que celui de la tuberculine ancienne de Koch. Enfin, le lavage auquel sont soumis les corps bacillaires en extrait pratiquement la totalité puisqu'il n'en subsiste qu'une « très petite quantité ».

De ce fait, l'agent spécifique de la tuberculine est, en réalité, négligeable dans cet extrait et ce n'est pas lui qui en est le principe thérapeutique.

Pourquoi A. JOUSSET aurait-il usé de la tuberculine alors qu'il disait :

« ...si bien qu'actuellement nous estimons, d'accord » en cela avec VAUDREMER, que dans tout essai sérieux » de prévention antituberculeuse expérimentale, l'élimination de la tuberculine est la condition première du » succès, programme de réalisation difficile, mais qui » doit être le point de mire constant des chercheurs. »

Donc, s'il a noté la présence d'acide tuberculinique dans l'Allergine, il a vérifié que son action est négligeable. Et, homme de précautions méticuleuses comme il l'était, il a sûrement pris des mesures pour détruire ou neutraliser la nocivité de cet agent toxique, même si elle existait à faible dose.

Il est évident qu'il ne pourrait être question pour la préparation de ce vaccin de laisser macérer des corps bacillaires des mois dans l'eau de lavage, comme dans les essais expérimentaux. Il y avait aussi le risque d'altération de ces derniers, surtout pour les grosses quantités requises pour faire du vaccin.

Du moment que l'Académie de Médecine acceptait de laisser diffuser cette préparation, c'est qu'elle ne redou-

taut pas les effets d'une dose minime de tuberculine. L'autorisation donnée pour un an, voilà neuf ans qu'elle se renouvelle, preuve de plus de sa confiance. Les observations en faveur de l'allergine se sont multipliées, notons celles des D^{rs} ARIN, BAZY et POUSSARD, de BEAUFOND, CHRISTOU et RICHEL, COLAVERI et GUÉRIN, GUÉRIN, DUBOIS DE MONTREYNAUD, MERLE, PAUTRIER, PÉRISSON, WEISSENBACH et PERLÈS.

Enfin, le fait que dans la composition, elle n'ait pas exigé de mentionner cet agent actif de la tuberculine, indique le peu de cas qu'elle fait de ce dernier.

Donc, J.-A. WEIL aurait mieux fait de ne pas rouvrir le débat.

Le Professeur JOUSSET répondit, en quelques mots, à cette attaque nouvelle, en posant cette question : l'Allergine est-elle oui ou non de la tuberculine : que J.-A. WEIL réponde nettement. Tout ce que l'on peut dire de précis à cet égard, c'est que pas plus que la tuberculine, l'Allergine n'est un produit chimiquement défini. Ce n'est que sur le plan biologique et thérapeutique que l'on peut les comparer, la différence est éclatante : elle est en faveur de l'Allergine. Pense-t-il, avec la tuberculine, guérir onze cas de méningite tuberculeuse ?

Nous clorons là cette discussion, pensant avoir fait suffisamment la lumière sur les faits incriminés et nous allons examiner les propriétés biologiques de l'Allergine. Nous verrons que le Professeur JOUSSET ne craint pas de montrer les propriétés de l'Allergine qui prouvent que si ce n'est pas une panacée miraculeuse, c'est une médication fort efficace.

L'Allergine a une certaine toxicité générale, assez faible, comparée aux autres toxines microbiennes. L'Allergine se révèle comme un poison du myocarde. Elle peut donner chez le cheval, à fortes doses, de l'insuffisance cardiaque aigüe, crise d'oedème aigü du poumon. Les doses chez l'homme ne permettent pas de redouter une telle issue, mais cependant une surveillance du cœur au cours de traitement n'est pas à négliger.

C'est un excellent antigène, donnant un excellent sérum au bout d'un an de préparation chez le cheval, « présentant *in vitro* les caractères spécifiques requis « pour les anti-sérums en général, flocculation, agglutination, déviation du complément, caractères qui, d'après notre expérience, sont assez contingents, mais — « et c'est là l'essentiel — qui est doué d'un pouvoir thérapeutique réel dont l'efficacité n'est pas niable quand « on l'emploie, comme je l'ai maintes fois indiqué, à la « phase initiale ou fluxionnaire de la tuberculose, période où dominent les symptômes d'intoxication bacillaire.

« Disons tout de suite que cette toxine n'est pas créatrice d'immunité solide. Elle ne crée pas un état réfractaire durable, au sens Jennerien du mot, à l'égard du bacille de Koch.

« La préparation de l'animal par l'Allergine ne peut, « en résumé, qu'augmenter sa résistance au poison, mais « n'atteint pas le microbe lui-même et ne peut agir comme le fait, par exemple, l'anatoxine de RAMON à l'égard du bacille diphtérique. »

Elle se présente comme une véritable endotoxine microbienne. Elle jouit de toutes les propriétés des toxines et elle ne diffuse pas spontanément.

Cependant, on ne peut l'identifier à l'autre grande toxine : la tuberculine. Nous mettrons sous les yeux du lecteur le tableau synoptique établi par le Professeur JOUSSET, afin de bien montrer les caractères différentiels des deux substances et bien détruire cette assimilation hâtive des deux préparations, ce qui l'avait tant affecté.

Caractéristiques de l'Allergine et de la Tuberculine

	<i>Allergine</i>	<i>Tuberculine</i>
1) Propriétés physiques	Toxine Sécrétion naturelle fragile thermolabile	Scorie résiduelle Produit artificiel résistante thermostable
2) Chez l'animal sain	Réactions inflammatoires toxique thermogène très bon sensibilisateur (anaphylaxie locale et générale) Pouvoir antigénique net	Effet local insignifiant non toxique peu thermogène très médiocre sensibilisateur Pouvoir antigénique nul
3) Chez l'animal tuberculeux	Réactions locales, lentes, faibles et durables Suppression du pouvoir détecteur et inactivation par chauffage. Réactions générales et locales légères. Effets thérapeutiques excellents	Réactions locales, rapides, fortes et fugaces. Le chauffage respecte ou exalte le pouvoir détecteur. Effets généraux et fœux très accentués et offensifs. Effets thérapeutiques médiocres ou nuls.

RÉSUMÉ

Propriétés antigéniques dominantes.

Propriétés détectrices dominantes.

Au point de vue clinique, les analogies sont encore plus apparentes que réelles.

Les indications de l'Allergine sont vastes : tubercules médicales, chirurgicales ou dermatologiques, quels qu'en soient le siège, la forme clinique ou le degré anatomique *sont du ressort de l'Allergine pourvu que le malade ne soit pas un cachectique.*

La cuti-réaction sera un test excellent. La cuti-réaction positive sera l'indication formelle. « Le tuberculeux avancé, réservons-lui le divin opium, mais écartons de sa chute tout ce qui peut la heurter, l'accélérer ».

Réactions. — Chez le tuberculeux-type, pulmonaire ou non, l'injection sous-cutanée est suivie de la triple réaction habituelle à la plupart des antigènes.

1° Réaction générale :

Survient 8 à 10 heures plus tard (parfois 20 à 30 heures après, dans la tuberculose ancienne et fibreuse). Elle consiste en malaises, anorexie, frissons, élévation thermique de 1, 2, 3 degrés. Elle ne doit pas effrayer (elle doit être, en règle générale, terminée le lendemain), mais la persistance de l'action doit faire réfléchir et faire modifier au besoin la dose des injections ultérieures.

2° Réaction focale :

Fouettés par l'Allergine, les foyers se réveillent, le pulmonaire tousse et crache, le tuberculeux laryngé est aphone, le lupique rougit. C'est un malaise heureusement passager, à peine ressenti, qui témoigne de l'effort évolutif des foyers.

3° Réaction locale :

Sorte d'hypodermo-réaction, qui disparaît d'ordinaire en quelques jours. Nécrose exceptionnelle.

La réaction dépend beaucoup plus *du malade* que de *la dose injectée*. C'est le foyer tuberculeux qui commande les réactions, « *on devra donc surtout tenir compte de son siège et de son importance si l'on veut agir en toute sécurité* ».

Le Professeur JOUSSET nous met en garde surtout au sujet des pulmonaires : « *Les réactions sont fonction du volume et surtout de la surface des lésions. Le poumon n'est que surfaces et aucune lésion n'approche comme étendue celles de la tuberculose pulmonaire* ».

La secousse est indubitablement nécessaire. Les réactions trop violentes et surtout trop prolongées, excédant trois jours, sont à redouter. On a dépassé son but et ré-activé son foyer.

« L'ALLERGISATION PEUT CONSTITUER, COMME TOUTES LES
» MÉDICATIONS ACTIVES CONFIÉES A DES MAINS IMPRUDENTES.
» UNE ARME A DEUX TRANCHANTS. »

C'est pourquoi le Professeur JOUSSET ne veut pas fixer telle ou telle dose, tel ou tel rythme de traitement. Il indique comment il a débuté :

Un quart de milligramme toutes les trois semaines et monter progressivement à 1/2, 3/4, 1, en conservant cet intervalle de temps. Mais cette règle de stricte prudence n'est pas immuable et la méthode s'affirmant, il a pu dégager des indications plus commodes. L'Allergine est dosée pour que 1 cc = 1 milligramme. Voilà comment il procédait à l'Hôpital Laënnec en 1933, la dernière année

où il y avait un service. Il fallait faire tous les huit jours une injection d'Allergine sous-cutanée à la cuisse, suivant le rythme suivant : 4 injections à 1/4 de cc pour débiter, 4 de 1/2, puis 4 de 3/4, puis 4 de 1 cc. Il était rare qu'il aille au-delà de 1 cc. Ceci n'est qu'un schéma autorisant toutes les modifications pourvu que l'on respecte la graduation progressive.

Ses disciples ont apporté quelques variantes. Le Dr Joseph PÉRISSE, aux mains de qui le Professeur a abandonné ses recherches, est partisan de doses plus élevées, mais de débiter par une dose encore plus faible, soit 1/8 de cc. Il conseille, à la onzième injection, d'atteindre 2 cc. Si les réactions sont de moins en moins fortes, on peut monter à 3, 4, 5 cc et même au-delà, en espaçant de 15 à 30 jours. Le Dr PÉRISSE a pu aller jusqu'à 25 milligrammes. En tous cas, ne pas oublier de débiter avec une dose très faible.

Il faut attendre le retour à l'état thermique antérieur à la dernière injection avant d'en pratiquer une nouvelle. Il ne faut augmenter une dose que lorsque la réaction provoquée par la première commence à s'atténuer. Lorsque le résultat est appréciable, ne pas hésiter à monter les doses. Plus elles sont élevées, plus il est utile d'intercaler de temps. Si les réactions fébriles sont par trop violentes, A. JOUSSET ordonne les cachets composés suivants :

salipyrine	0g30
quinine (chlorhydrate)	0g20
caféine	0g05
codéine (phosphate) ..	0g02 . 2 à 4 pro die

Ce traitement permet de ne pas envoyer les malades à la campagne. Ce n'est plus une nécessité absolue. Nous nous souvenons, à cet égard, de l'anecdote que nous contactait le Professeur JOUSSET, il conseillait à ses tuberculeux parisiens de déménager et d'aller s'établir ou à Montmartre ou à Belleville, c'est ainsi qu'il avait guéri, avec l'Allergine et sans aller en Suisse, un brave homme qui s'était fixé rue du Télégraphe. Le Docteur PÉRISSON a pu, de son côté, guérir une religieuse sans lui faire quitter sa Communauté parisienne et cesser de remplir les devoirs imposés par la Règle de son ordre.

Le D^r GAVREL, dans sa thèse, nous indique également quelques notions à respecter dans la prescription de l'Allergine, il faut éviter les formes congestives, s'abstenir de traitement pendant les fortes chaleurs, et chez les femmes pendant la période menstruelle.

Il peut y avoir aussi des échecs dûs à des causes secondaires.

Il faut savoir que le traitement est long, il faut attendre plusieurs semaines, parfois jusqu'à deux ou trois mois avant chute thermique complète. Sur la feuille de température s'inscrit rapidement l'effet du traitement. Après chaque poussée fébrile il y a une baisse en marche d'escalier de la température. Le lendemain de l'injection, il doit y avoir une déffervescence brusque. Une courbe régulière présente la succession des clochers thermiques à chaque injection d'Allergine. Mais : 1° le malade peut ne pas accepter de continuer la cure, dans ce cas il faut tâcher de le convaincre; 2° il peut y avoir des réactions fébriles très élevées avec les petites doses : on peut essayer de les diminuer en rapprochant les piqûres tous les cinq jours. On peut aussi tenter de désensibiliser le

malade en injectant trois jours avant la piqûre une dose minime ($1/20$ de milligramme) comme le recommande le D^r GAVREL DE LOUPIAC.

Il faut abandonner le traitement si aucun succès n'est obtenu au bout de 5 mois. Cependant, il ne faut pas oublier les traitements adjuvants : chez les sujets qui supportent mal l'Allergine, associer 80 cc, 100 cc de sérum en lavement; au cas d'hémoptysie ou de rechutes, interrompre et faire du sérum.

En résumé, le tout est d'obtenir la bonne dose initiale qui permet d'aboutir à des résultats excellents. Une dose trop élevée donne des accidents toxiques graves, comme le dit plus haut le Professeur JOUSSET, avec une dose trop faible, il y a risque de stimuler la maladie.

Si l'on voit, au cours des premières piqûres, que la fièvre ne cède pas, que le malade fléchit, en principe arrêter. La cuti nous permet en ce cas de savoir la conduite à tenir. Si la cuti est négative, indication formelle : *arrêter*; si la cuti est positive, augmenter l'Allergine, la fièvre tombera. Cependant, dans certains cas de cuti négative, *lorsque le praticien est bien au courant de la méthode*, il peut obtenir d'excellents résultats, à condition que l'état général soit encore passable et la pyrexie pas trop élevée.

Le D^r PÉRISSON a observé que l'Allergine peut être faite et de façon prolongée, sans redouter de sensibilisation. Le remarquable de cette vaccination, dit-il, est qu'elle ne donne pas d'anaphylaxie; par conséquent, il est possible d'en refaire une cure à un malade guéri précédemment et qui refait, au cours de son existence, une nouvelle poussée de tuberculose.

Comment se comporte le malade au cours du traitement ? Pendant quelques jours, il est pâle et déprimé, il faut surveiller le myocarde (par conséquent, prendre la T.A. tous les 2 jours), les doses thérapeutiques entraînant une légère hypotension.

Il faut le repos au lit, même si la tuberculose est apyrétique : faire garder le lit le jour et le lendemain de la piqûre, prendre toutes les 3 heures la température.

Si au bout de 2 injections, le malade ne sent pas une légère amélioration, en principe ne pas continuer ou le faire après un examen minutieux du malade en baissant les doses au besoin ; au moindre signe d'alerte arrêter. Périodiquement, nous prendrons sa T.A. et ferons des cuti pour épier l'éventualité d'un virage.

Les effets bienfaisants se font sentir dans tous les domaines, transformation générale, euphorie, amélioration de toute la série des troubles fonctionnels mais, naturellement, la plupart des troubles physiques traducteurs de lésions stables s'éternisent, il en est même d'irréductibles.

Qu'importent ces traces si le malade est fonctionnellement et pratiquement guéri. Cette guérison est-elle durable ? et le Professeur JOUSSET de répondre, avec sa netteté habituelle :

« Avec le B.K. on serait bien osé de parler de définitif. »
» La guérison la plus solide en apparence connaît de » terribles réveils. La durée envisagée est toute relative. »
Une seule injection d'Allergine a une durée d'action très brève. Ce n'est pas l'action habituelle des vaccins. Chez la plupart des malades, l'amélioration ne se prolonge pas plus de quinze jours. Par la répétition des piqûres on arrive à doubler la durée de la résistance, on peut donc

espacer de 1 mois les doses d'entretien, progressivement espacées encore plus, jusqu'au jour de la suppression totale. Il nous dit aussi, au sujet de la nature de ce traitement :

« Ce n'est pas davantage *une médication par choc*. Ses » effets immédiats ou éloignés, son efficacité l'en éloignent complètement. La plupart des injections d'Allergine ne donnent, en effet, *aucune des réactions habituelles de la colloïdoclasie*, dont la violence et la rapidité, l'allure clinique et les effets hématologiques sont tout différents. Quant aux résultats thérapeutiques excellents pour l'Allergine, ils sont néfastes avec la médication de choc chez les tuberculeux, si bien que la méthode est aujourd'hui complètement abandonnée en » phtisiologie. »

Enfin, par quel mécanisme opère l'Allergine ? Elle crée par elle-même un certain degré d'immunisation et ce facteur n'est pas négligeable, mais un rôle antigénique plus accusé appartient au foyer tuberculeux lui-même qui, à n'en pas douter, est réveillé par l'injection à laquelle il répond par une décharge de ses poisons. Cette mise en liberté produirait une autovaccination supérieure à celle que procure l'Allergine elle-même. L'autovaccination ainsi produite serait naturelle et de bon aloi, mais difficile et très lente parce que « LA TUBERCULOSE NE CONSTITUE PAS UNE VÉRITABLE MALADIE, ELLE N'EST QU'UN CONSORTIUM DE LÉSIONS ».

Le rôle de l'Allergine est précisément de mobiliser, de désenkyster, de généraliser ce qui n'était que local et de « *faire que la lésion devienne pour instant maladie* ; au médecin de ne pas forcer la note et de ne pas dépasser le but ».

Ces lignes sont pleines de sagesse et précèdent heureusement la mise en garde de M. le Professeur LEMIERRE, par l'intermédiaire de la thèse du D^r Pedro IGLESIAS sur le danger des septicémies consécutives aux thérapeutiques vaccinales par trop choquantes pour le malade, entreprises par des risques tout aventureux.

Il est entendu que WRIGHT, promoteur de la vaccination curative, voyait chez elle le moyen « de généraliser ce qui est local afin de faire travailler les parties saines au profit des parties malades », mais dans une affection aussi redoutable que la tuberculose, il est prudent de mettre quelques réserves à cette règle. Et le Professeur JOUSSET, voyant la floraison d'extravagances développée sur les indications de son traitement, dû, en 1934, dans un article du « Progrès Médical », élaguer dans toute cette folle exubérance et donner quelques règles simples, pour éviter des absurdités et contresens thérapeutiques.

Il pose les contre-indications de cette médication dans une sorte de Syllabus qui empêchera les excès les plus notoires.

Il met d'abord en exergue cette vérité que l'Allergine n'est pas la panacée des méningites tuberculeuses. « Ce n'est pas le remède spécifique des méningites tuberculeuses, car elle n'est là *qu'un pis-aller* ». L'Allergine est un excellent produit « elle connaît des succès extraordinaires et ces succès sont la règle alors qu'ils sont exceptionnels dans la tuberculose des méninges. Nous voudrions réagir contre cette tendance en montrant au lecteur quels sont les mauvais cas, en sorte qu'à *contrario* l'Allergine pourra être utilisée et avec un succès *inégalable* dans toutes les autres tuberculoses.

« J'ai dit inégalable parce qu'aucune substance autre » (je me garderai bien de préciser), ne peut soutenir la » comparaison. »

Quelles sont les contre-indications. Elles relèvent :

1° De l'âge du sujet;

2° de la localisation de la tuberculose;

3° de la gravité des lésions ou, si on préfère, de la résistance du malade.

« Nous éliminerons les enfants, que nous réserverons » à la sérothérapie. Pas de stimulation allergique à ces » petits êtres. La généralisation granulique, la piemerite » les guettent. Il s'agit d'*éteindre* et non de stimuler. Donc » à eux, le sérum soit sous la peau, soit en lavement. »

Dans le lot des adultes, nous éliminerons deux catégories de malades qu'il ne faut à *aucun prix traiter par l'Allergine*.

1° Les *addisonniens* « qui, je ne sais pourquoi, supportent mal la médication. C'est la seule localisation qui interdise l'Allergine, bonne au contraire pour toutes les manifestations bacillaires ».

Cependant, le Professeur JOUSSET nous a dit avoir administré une seule fois et non sans en redouter les conséquences, un lavement à base d'Allergine à un Addisonniens et ce, sans accident.

Ce sont là d'ailleurs, des prouesses thérapeutiques périlleuses, seules permises à l'inventeur de ce vaccin, tout-à-fait rompu avec la méthode et sans lendemain, cette tentative n'ayant pas arrêté le processus morbide. Nous ne la mentionnons que pour mémoire.

2° Les cachectiques.

« Ici, des précisions sont nécessaires, méritant un long développement : le sens clinique ou simplement le bon sens indiquent qu'il ne faut rien espérer d'un polycavitaire, d'un phthisique grabataire et moribond, l'Allergine ne ferait que l'achever. Mais les autres ? »

D'abord, il faut dépister de bonne heure le *bacillisé* et ne pas attendre la *tuberculose*. La radio ne nous montre que de grosses lésions. Il faut remettre en honneur l'auscultation fine. L'auscultation est comparable à la sentinelle avancée, qui dépiste les petits dégâts de l'ennemi avant que d'importantes destructions soient opérées. Il faut saisir la tuberculose quand elle n'est que bacillisée.

Que faire devant la pneumonie caséuse, la phthisie galopante, la granulie ?

Il faut se baser sur plusieurs critères avant d'aborder le traitement par l'Allergine ; d'abord la température. Elle permet d'écarter délibérément :

1° Les sujets à température hectique à écart de 3 degrés entre le matin et le soir ;

2° Les sujets à température inverse, avec maximum inverse (maximum matinal) ;

3° Les sujets à température anarchique, décousue, sans type aucun.

« Mais ceci dit, la température est un faible secours » et l'hyperpyrexie, et en cela l'Allergine diffère profondément de la *tuberculine*, qui n'admet que des fortes apyrétiques, n'est nullement une *contre-indication*. »

Ensuite la cuti.

Il faut une cuti positive.

« La cuti-réaction est d'autant plus belle que le pronostic est moins sombre. »

Elle doit être :

1° Rose à peine colorée, se détachant comme teinte de celle des tissus avoisinants, c'est celle de la tuberculose des citadins ;

2° Une papule bicolore à teinte centrale jaune chamois (dite en cocarde), c'est la cuti de la tuberculose franche en évolution : elle indique une bonne résistance du malade, ce sont deux bonnes cuti ;

3° La cuti vésico-papuleuse et erythémateuse de fortes dimensions, indique l'érythème noueux et les adénites, une forte résistance. Elle donnera de violentes réactions à l'Allergine. « La cuti monochrome et pourprée, visible à jour frisant doit être rejetée. »

Pour suivre la progression du traitement, nous avons un moyen d'appréciation excellent : la réaction de VERNES à la résorcine. C'est une réaction de floculation du sérum tuberculeux en présence de résorcine. On lit le résultat au photomètre. Dans cette épreuve de laboratoire, l'équation personnelle joue énormément et il est recommandable que ce soit toujours la même personne qui en fasse la lecture pour avoir des résultats comparables avec certitude.

La première réaction ne peut nous donner de nets résultats (VERNES). Ce n'est qu'en comparant deux chiffres que nous arrivons à une appréciation.

Il faut pratiquer deux épreuves à trois semaines de distance : on voit ainsi la tendance descendante ou ascendante. Si les chiffres baissent : pas d'Allergine.

La normale est inférieure à 20. On peut donc avoir une tuberculométrie analogue à la syphilimétrie, permettant d'avoir une courbe mesurant l'efficacité du traitement par le graphique construit sur les chiffres évaluant la résistance du sujet. Il faut s'entourer de quelques précautions : il faut rester une semaine sans allergine ; s'abstenir de tout médicament influençant la courbe (iodure, salicylate). Le chiffre initial n'a pas grande valeur (VERNES), seule la comparaison est utile.

L'Allergine sera donc prescrite aux non cracheurs, dans la tuberculose chirurgicale, dermatologique, oculaire.

Nous avons donc deux moyens de juger. Serons-nous assurés, avec ces deux tests positifs de réussir avec l'Allergine ? « Oui, dans l'immense majorité des cas. »

Quelques exceptions toutefois :

1° *Lupiques*. — Après plusieurs semaines, ce n'est pas la détente habituelle. Ce sont des malades mixtes (on fera un traitement alterné : novar, bismuth, sels d'or seuls et alternés avec l'Allergine de mois en mois) ;

2° *Méningitiques* dont la guérison est un tour de force. Madame JOUSSET insiste, dans sa thèse, que le traitement doit être instauré dès le début.

Ces malades exclus, il reste le lot des autres. Et nous citerons intégralement la conclusion d'André JOUSSET :

« En résumé, ces éliminations faites, le lot des tuberculeux dignes de la méthode demeure impressionnant, »
« car elle s'adresse à toutes les localisations chirurgicales si objectives, aux localisations dermatologiques

» comme aux localisations médicales : c'est-à-dire qu'il
» en reste beaucoup.

» Que le praticien veuille donc en faire l'essai sans
» redouter l'inévitable réaction que les dénigreur pour-
» raient lui reprocher.

» Cette réaction parfois pénible, parfois aussi fugi-
» tive est si nécessaire que nous refusons de poursuivre
» le traitement de ceux qui ne la présentent pas. Etant
» sans lendemain, elle n'est jamais dangereuse. Son ap-
» parition, avec la répétition des doses, est même par-
» fois si peu marquée qu'on est conduit à les augmenter
» pour l'obtenir. »

Le D^r PÉRISSON est encore plus formel. Après avoir, il y a quelques années (dans le « Progrès Médical », en 1933) cité de nombreux cas justiciables de l'Allergine, tels que abcès pottiques, adénites fistulisées, arthrites tuberculeuses, rhumatisme tuberculeux et spécialement polyarthrite déformante, le lupus, la kératite phlycténulaire, qui sont complètement guéris par cette méthode, il nous montre que l'Allergine peut s'employer dans de nombreux cas de tuberculose pulmonaire, notamment dans les cas de cavernes isolées où il y a une observation de guérison remarquable. Il insiste déjà sur l'utilité d'un *traitement précoce*, le dépistage des fausses grippez, d'états de malaises vagues, d'adynamie, de fatigabilité anormale : *ce point est jugé par lui capital*.

Il nous apprend que l'Allergine arrête l'évolution des tuberculoses anciennes, n'ayant pas encore atteint la période de la fièvre hectique. Elle guérit de façon *complète et définitive les tuberculoses* pulmonaires précocement et convenablement traitées, et il arrive à cette conviction :

« En particulier, nous avons conclu que l'Allergino-
» thérapie parvient seulement à arrêter l'évolution des
» tuberculoses anciennes ulcéro-caséuses, sans les tarir
» définitivement. Des constatations toutes récentes nous
» permettent d'espérer que la méthode des très fortes
» doses progressivement croissantes dans des cas de ce
» genre, parviendra à des résultats plus définitifs que
» nous n'avons osé l'affirmer. »

En 1938, il est catégorique. La tuberculose pulmonaire sous n'importe quelle forme qu'elle se présente pourvu qu'elle date de moins de six mois, sera jugulée par l'Allergine.

Les formes aiguës seront traitées par l'Allergine. Cette vaccination permet de s'attaquer aux pleurésies primitives, corticopleurites, pneumonies et bronchopneumonies tuberculeuses, lobites, splénopneumonies, érythème noueux fébrile, iritis, iridocyclites, chorioretinites.

En matière de tuberculose pulmonaire, il recommande d'attaquer les foyers circonscrits et les lésions étendues, bilatérales ou unilatérales.

Les formes les plus sévères, soignées de bonne heure, évoluent vers la guérison. *Dans les tuberculoses sévères, il faut rapprocher les doses pour atteindre rapidement l'apyrexie.* En quelques jours pour les pleurésies et corticopleurites; elle se fait attendre plus longtemps dans les formes s'accompagnant de grosses lésions parenchymateuses, les pneumonies et les bronchopneumonies, les lobites.

Il faut attendre plusieurs semaines, jusqu'à deux ou trois mois pour obtenir la chute thermique complète mais l'influence est rapide sur la feuille de température.

Après chaque poussée fébrile, il y a une baisse en marche d'escalier.

Il faut, dans ces cas sévères, monter rapidement à 5 milligrammes et plus. Pour terminer cette longue documentation sur l'Allergine, nous citerons les cas traités dans la thèse de Georges DENIS, montrant les formes justiciables du sérum de JOUSSET et de l'Allergine que l'on peut rencontrer en pratique médicale courante et où l'on peut obtenir des résultats flatteurs et aussi quand il faut réfréner la tentation que l'on pourrait avoir d'étendre trop loin le champ de la vaccination. Il y a dix cas de traitement pour le sérum : ses indications se résument : aux enfants (primo infection), aux fièvres d'invasion bacillaire de l'adulte, aux rechutes et aux hémoptysies, ou en médication adjuvante, en certains cas, de l'Allergine (réactions fébriles violentes). Le Dr PÉRISSE nous dit, en effet, que la serothérapie antibacillaire a des indications très restreintes. On en a beaucoup médité parce qu'on en a usé à tort et à travers.

Observations :

N° 1. — *Pleurésie* (chez une jeune fille de vingt ans).

N° 2. — *Erythème noueux et complexe ganglionnaire* (enfant de 16 ans).

N° 3. — *Poussée congestive aigüe* (traitée d'abord à l'Allergine, puis devant la réaction fébrile par le sérum, puis reprise par l'Allergine (malade âgé de 20 ans).

N° 4. — *Poussées ganglionnaires aigües* (chez enfant de 7 ans).

N° 5. — *Septicémie bacillaire.*

Fièvre élevée depuis un mois chez une jeune fille de 20 ans. Hémoculture. T.A.B. négative — grosse rate. La

malade est affamée et très amaigrie. Le sérum arrête le processus. Elle guérit rapidement.

N° 6. — *Complexe ganglionnaire*. Enfant de 7 ans.

N° 7. — *Complexe gangliopulmonaire*. Enfant de 3 ans 1/2.

N° 8. — *Splénopneumonie*. Enfant de 5 ans 1/2. Cuti+. Enfant très pâle. Elle relève de scarlatine, sort de l'hôpital Pasteur et le soir même de sa rentrée : toux, malaise, fièvre. A la radio, un lobe inférieur complètement opacifié. Guérison complète.

N° 9. — *Complexe gangliopulmonaire*. Enfant de 5 ans.

N° 10. — *Adénopathie trachéobronchique*. Enfant de 4 ans.

Voilà maintenant les cas traités par l'Allergine :

1) *Poussées évolutives aiguës*. C'est pour la deuxième fois chez un adulte : forme sévère, expectoration bacillaire abondante. Guérison.

2) *Pleurésie secondaire*.

3) *Primo infection*. (Spina ventosa). Il s'agit d'un enfant de 11 mois, le sérum n'aurait rien fait, il y a déjà des lésions. Une fistule du métatarse gauche fermée par ce traitement.

4) *Lobite aiguë*. Jeune fille de 23 ans traitée à la Salpêtrière pour affection nerveuse non spécifique. Se fixe dans l'Oise Tousse bientôt. Température vespérale. Cuti+. Pendant 18 mois reste dans cet état. Examinée à Paris : voix enrouée, bruits humides base gauche, matité correspondante. Radio, au début : lobite inférieure gauche, sommet lég. grisailé ; nettoyage radiologique après Allergine.

5) *Tuberculose aigüe à allure de bronchopneumonie.*

Femme de 35 ans. Toussait de façon chronique; de temps en temps poussées évolutives. Etat brusquement alarmant. Sa toux redouble et son expectoration devient très abondante, des sueurs profuses l'obligent à se changer plusieurs fois au cours de la nuit. A l'examen : elle est dyspnéique, la fièvre élevée, les B.K. foisonnent dans son expectoration, la cuti est négative. Précédemment elle était positive (au début de l'année). A l'auscultation : pluie de gros râles humides disséminés dans les deux champs pulmonaires.

A la percussion matité généralisée, prédominante aux sommets, à la radio taches nombreuses et inégales, s'étendant autour de la région hilaire en direction des sommets et des lobes moyens, les bases sont relativement respectées.

Le médecin traitant diagnostique une bronchopneumonie tuberculeuse et réserve son pronostic. Il propose un traitement à l'Allergine. Il fait 1/4, 1/2, la fièvre monte et décrit d'amples oscillations et il ne semble pas très fier du résultat.

Inquiet, le médecin appelle le Professeur JOUSSET en consultation. Ce dernier déconseille formellement le traitement et ne cache pas ses inquiétudes. Dix jours se passent. La famille insiste pour continuer cette thérapeutique. La malade, ô surprise !, se sent mieux à la troisième injection. Une amélioration progressive se poursuit. Nettoyage radiologique complet 3 mois après.

6) *Adénite cervicale tuberculeuse.* Enfant de 15 ans. Au bout de 3 ans l'adénite a atteint le volume d'une mandarine et se fistulise. En cinq injections l'adénite est jugulée.

7) *Péritonite tuberculeuse*. Malade âgée de 24 ans. En peu de jours atteint 40°, elle fond à vue d'œil, se cachectise. L'Allergine arrête net ce processus.

8) *Hémoptysies et poussées congestives*. Un homme de 47 ans toussait, crachait depuis longtemps. Hémoptysie moyenne brutale. Cuti positive, analyse de crachats + + + +. Infiltration généralisée avec voile au sommet et lobe moyen. Guéri en 4 injections d'Allergine.

9) *Pleurésie sérofibrineuse*. Jeune homme de 24 ans.

10) *Pleurésie secondaire*. Début pseudogrippal chez un jeune homme de 28 ans.

Ainsi, nous voyons les cas bien différents choisis à dessein par Georges DENIS et la conduite à tenir.

Pour nous résumer, nous dirons donc que nulle vaccination antituberculeuse ne s'attaque à autant de formes variées de tuberculoses. Un point peut surprendre, c'est qu'elle permet de combattre des tuberculoses congestives; c'est la meilleure preuve que l'Allergine ne renferme pas de tuberculine à dose active autrement il y aurait lieu de trembler comme J.-A. WEIL en pensant aux désastreux effets de cette toxine. Cet auteur aurait été convaincu, nous le pensons, en voyant ces résultats. Aussi cela explique-t-il l'acharnement du Professeur JOUSSET à condamner la tuberculine contenant justement, en abondance, le poison vasodilatateur, l'ectasine de Bouchard, responsable des poussées congestives, des hémoptysies et autres méfaits encore non connus. Ce poison s'apparente-t-il à une hormone alcaloïdique type histamine ? Les recherches d'A. JOUSSET le laisserait supposer.

Cette question, déjà traitée à la bactériologie, nous revenons aux indications multiples de l'Allergine. Cette médication n'étant pas aggravante, on peut donc s'attaquer à des formes sérieuses sans risques. C'est le terrain qui conditionne le traitement et A. JOUSSET nous l'indique, c'est pourquoi il ne nous donne pas de tableau clinique des cas à Allergine. Le cuti était pour lui la base du traitement. Elle l'est encore, mais il semble qu'il faille y être moins formellement attaché qu'avant. Le médecin peut se permettre de faire de l'Allergine sur un terrain à cuti négative, mais cela paraît être une question d'appréciation clinique assez délicate et à ne tenter que si l'on est sûr de soi.

Cependant, il nous a paru que malgré tout, les notions touchant l'emploi de l'Allergine ne paraîtraient pas assez nettes à certains et c'est pourquoi nous jugeons, d'après les résultats du D^r J. PÉRISSON, qu'il ne serait pas mauvais de dresser un tableau donnant le bilan des affections susceptibles d'être traitées par ce vaccin.

Récapitulons en effet :

Si nous prenons en premier lieu la tuberculose pulmonaire et que nous suivons la classification du D^r Alexis PISSAVY, nous verrons que rares sont les formes qui échappent à l'Allergine ou au sérum.

Le tableau ci-dessous le démontrera clairement :

1) tuberculoses septicémiques	typhobacilliose	: sérum de Jousset
	granulie	: s'abstenir d'allergine (Dr PÉRISSON). Cependant, les granules froids pourraient peut-être en être justiciables.
2) tuberculoses pneumoniques	pneumonie caséuse	: ne faire de l'Allergine que dans les formes chroniques (Dr PÉRISSON).
	splénopneumonies bronchopneumonies	: Allergine.
3) tuberculoses nodulaires	tuberculose nodulaire discrète	: Allergine.
	tuberculose nodulaire étendue	Dans certaines formes relativement tolérées : Allergine. A proscrire dans formes à évolution rapide (Phtisie galopante).
4) tuberculoses bronchi- tiques et emphyséma- teuses.	bronchite tuberculeuse aigüe	: Allergine.
	bronchite tuberculeuse chronique	: Allergine, en user avec discernement. A. Jousset n'aimait pas à en donner aux cracheurs. Inutile dans formes fibreuses.
5) tuberculoses pleurales	Pleurésie sèche	: Allergine.
	Pleurésie sérofibrineuse	: Allergine, sauf dans formes sévères.

Toutes les affections tuberculeuses des séreuses, des glandes (sauf la surrénale), des ganglions, rénales, génitales (testicule, épidydime, ovaire, annexes), adénites fistu-

lisées, abcès pottiques, tuberculoses osseuses, articulaires, rhumatismales, cutanées, lupus, t. verruqueuse, erythème noueux, tuberculoses laryngées, oculaires graves, iritis, chorioretinites faisant le désespoir des ophtalmologistes, fistules, abcès, que ce vaccin assèche à merveille (A. JOUSSET nous dit l'étonnement des chirurgiens quand il leur demande d'inciser des collections purulentes tuberculeuses comme un abcès ordinaire et de voir la cicatrisation de bon aloi qui suit), voilà le champ extrêmement vaste de l'Allergine. Ces résultats sont déjà très réconfortants : ils ne sont qu'à leur début. Plus de 3.000 médecins, tant en France qu'à l'Etranger, usent de l'Allergine. Ne restent en dehors de son rayon d'action la granulie, les tuberculoses ulcérocaséieuses très graves cachectisantes et quelques autres cas cités plus haut. Nous pouvons donc avoir l'espoir que la prophylaxie la plus sévère de ces formes graves par un traitement entrepris à temps, tarira la source de ces redoutables complications. Puisse-nous, en remettant l'auscultation fine en honneur, attaquer, selon le vœu du Professeur JOUSSET, la tuberculose encore bacillose.

QUATRIEME PARTIE

EXAMEN CRITIQUE DES RESULTATS CLINIQUES DES DIFFERENTS VACCINS ANTITUBERCULEUX CEUX QU'IL FAUT RETENIR

Malgré l'objectivité de notre exposé, basé sur les faits, le lecteur aura, au passage, pu se faire une idée des vaccins antituberculeux et de leur valeur respective.

On aura pu se rendre compte de l'essor récent de ces préparations, combien de difficultés il a fallu vaincre, quelle contribution ont apporté chaque chercheur au problème du bacille tuberculeux, combien de points sont encore obscurs. Il a fallu une énorme mise au point pour envisager cette thérapeutique.

On peut soutenir que bien souvent cette vaccination n'est pas efficace, que les cas cités auraient guéri tout seuls. Peut-être s'il s'agissait de cas isolés. Mais maintenant, il y a de multiples malades guéris par la vaccinothérapie, qui a acquis une place honorable dans l'arsenal des médications antituberculeuses. Des auteurs connus l'ont adoptée : L. BAZY, PAUTRIER, qui déclare qu'en Dermatologie les résultats seraient pour le moins heureux.

Le D^r PÉRISSON écrit à ce sujet (les maladies) : « Elles ne guérissent malheureusement pas toutes de cette façon (toutes seules) et c'est pourquoi la tuberculose pulmonaire est encore si meurtrière ». Dans le recueil de ses articles du « Bulletin Médical », il nous dit qu'il a débuté lui aussi par un scepticisme complet, et pour qui connaît cet éminent confrère — qui allie la prudence la plus avertie à la méfiance la plus tenace pour les médications non classiques — du moment qu'il a confiance dans le traitement biologique et singulièrement dans l'antigénothérapie antituberculeuse, c'est qu'il est arrivé à la quasi-certitude. Voilà d'ailleurs ce qu'il écrit :

« Nous osons cependant affirmer que les traitements
» biologiques bien compris et convenablement appliqués
» représentent la meilleure arme que nous puissions op-
» poser à ce fléau social qu'est la tuberculose. Après avoir
» commencé par partager le scepticisme officiel qui nous
» avait été enseigné et que nous déplorons aujourd'hui,
» nous sommes arrivés, après de longues années d'obser-
» vations et d'expériences, à une certitude opposée et à
» des conclusions pleines de promesses. Il y en aura
» beaucoup qui ne cesseront pas d'en sourire et nous
» continuerons à être traités par eux de visionnaires. »

Il y a donc certainement beaucoup à attendre dans cette voie et dans cette multitude de vaccins, il y en a beaucoup qui, basés sur des principes théoriques satisfaisants, ont déçu à l'application, d'autres n'ont pas dépassé le stade du laboratoire.

Ils paraissent d'ailleurs avoir leurs indications bien nettes, il s'en détache quelques-uns : nous placerons au premier rang l'Allergine du Professeur JOUSSER et le

V.A.V. du D^r Albert VAUDREMÉR. En seconde ligne, le sérovaccin de RAPPIN, l'A.R.F., vaccin de tortue marine français. Quant aux vaccins étrangers, une place d'honneur semble revenir au vaccin de SPAHLINGER, mais nous n'avons aucun élément d'appréciation précis. Nous ignorons tout de la valeur réelle de celui du Professeur FERRAN (de Barcelone) et il serait intéressant d'aller enquêter sur place à ce sujet.

Quant aux autres tentatives, elles paraissent ne pas dépasser l'essai de laboratoire, tel le vaccin AUCLAIR, basé sur un fait exact (atténuation du B.K. par l'extrait pancréatique de poule), mais dont l'application pratique a dû être abandonnée; le vaccin d'ARIMA, basé sur un principe très particulier et ingénieux; les sérovaccins de SHIGA et de BRUSCHETTINI. Les autres vaccins (MARAGLIANO, GRIMBERG, antigène méthylique), nous paraissent devoir être mis de côté ou utilisés faute de mieux dans les tuberculoses torpides (lupus, adénites, ostéites).

Pour le traitement des tuberculoses aiguës au début, utiliser l'Allergine en se conformant aux indications voulues. Le médecin traitant aura d'heureuses surprises dans beaucoup de cas. Il lui associera, quand il est nécessaire, le sérum.

Dans toute tuberculose au début, datant de six mois, *il devra juguler toute poussée évolutive et obtenir la guérison de son malade selon ce que nous apprend* le D^r PÉRISSON.

Dans la tuberculose chronique, l'Allergine donnera de bons résultats, comme les observations de Georges DENIS le démontrent avec grande clarté. Les cas graves pourront encore être tirés d'affaire en ajoutant du repos, la

cure hygiéno-diététique habituelle, les vitamines (C en particulier), sans aller faire de coûteux déplacements.

Quant aux affections suraigües, granulie, phtisie galopante, méningite tuberculeuse, cachexie de l'Addisonnien au bout de sa résistance, c'est à la sagesse du malade et à la prévoyance du médecin de faire tout pour éviter ces redoutables complications et de consolider le terrain avant qu'il ne soit plus possible de rien tenter.

Le V.A.V. donne de bons résultats dans les tuberculoses chirurgicales et son emploi est certes recommandable, témoin l'usage courant dont il est fait dans un service hospitalier parisien.

En résumé, nous n'avons pas encore de vaccin rigoureusement spécifique contre la tuberculose. Nous en possédons deux qui s'en rapprochent de très près : l'Allergine et le V.A.V. Employés avec méthode, ils donnent des résultats fort honorables.

CINQUIEME PARTIE

QUELQUES DONNEES NOUVELLES A LA LUEUR DES RECHERCHES RECENTES

Les progrès incessants de la Chimie nous font toucher de plus près la vraie connaissance de la toxicité du bacille de KOCH. Norbert FETHKE dans sa thèse, Antoine BONNEFOI dans la sienne également, nous donnent les derniers renseignements sur des recherches très minutieuses opérées à l'Institut Pasteur. Le premier nous fait connaître les poisons lipidiques du B.K., le second indique comment extraire des protéides bacillaires à valeur antigénique.

Les acides gras isolés du B.K. ont leur importance. Ce ne sont pas des acides banaux, ils ont une structure stéréochimique particulière, une chaîne ramifiée, tel que l'*acide phtioïque*, qui serait l'agent spécifique des lésions tissulaires de la tuberculose de formule $C_{26}H_{55}O_2$, et l'*acide tuberculostéarique* dont nous ignorons le rôle.

Des alcools supérieurs ont pu aussi être isolés : le phtioglycol ($C_{26}H_{52}O_3$) et le phtiocérol ($C_{34}H_{67}(OH)_2OCH_3$), qui sont certainement estérifiés par des acides.

Nous sommes donc fondés à penser qu'il sera possible de reproduire ces toxines par synthèse et en vaccinant avec elles des chevaux, obtenir des sérums à haute valeur antitoxique contre le B.K. et pas seulement *in vitro*.

Nous pouvons donc, sans sortir de ce domaine, imaginer une vaccination thérapeutique par ces mêmes toxines artificielles. Ainsi, verrions-nous se créer une nouvelle science médicale à cheval entre chimiothérapie et toxicologie et libérer partiellement la bactériologie de la tyrannie du microbe.

Ce ne sont évidemment qu'hypothèses, mais qui sait si cette perspective n'est pas celle de demain et si ce n'est pas anticiper sur l'énorme progrès que constituerait la possibilité de neutraliser les toxines nécrosantes et congestives et de permettre à un organisme fortement touché de cicatriser des lésions importantes.

C'est de cette façon que se réaliseraient les paroles prophétiques d'ORFILA (1) qui voyait, avant l'existence même de la bactériologie, que le syndrome infectieux était dû à des substances toxiques amenées dans le sang par les virus et que là était le domaine de la toxicologie de l'Avenir.

(1) Dans la note annexée à son testament.

SIXIEME PARTIE

CONCLUSIONS

1° Nous possédons au moins deux vaccins agissant avec efficacité sur les lésions accessibles à la thérapeutique :

- a) L'Allergine du Professeur JOUSSET, contre la tuberculose sous toutes ses formes;
- b) le V.A.V. du D^r A. VAUDREMER, contre les tuberculoses dites chirurgicales.

2° Le traitement précoce par l'Allergine de toutes les lésions de tuberculose récente, c'est-à-dire datant de moins de six mois, permet, selon le D^r PÉRISSON, de stabiliser leur évolution.

3° Par conséquent, la recherche d'un traitement spécifique de la tuberculose est possible et doit être encouragée car certaines de ces tentatives à leur début donnant de bons résultats, il est hors de doute qu'elles feront mieux par la suite.

4° Il faut que le dépistage précoce de la tuberculose soit intensifié et le public mieux éduqué à craindre des tuberculoses atypiques (curables prises à temps), dans des malaises vagues et mal définis et que soit adoptée cette devise : « Mieux vaut deux visites inutiles au dispensaire qu'une tardive et révélant un état grave. »

Vu, le Président de Thèse : SOULA.

Vu, le Doyen : GORSE.

Vu et permis d'Imprimer :
le Recteur de l'Académie de Toulouse : DELTEIL.

BIBLIOGRAPHIE

I

OUVRAGES GÉNÉRAUX

André Philibert. — Précis de Bactériologie Médicale (Masson 1936).

Ch. Dopter et E. Sacquepée. — Précis de Bactériologie Médicale Tome I 1931

Tome II 1933 4^e Edition, J.-B. Baillière et Fils.

J. Courmont. — Précis de bactériologie, 5^e Edition, revue par Paul Courmont (1926 — Doin).

Traité de Microbiologie, publié sous la direction du D^r Nattan-Larier. Tome I : 1931 (Doin).

Paul Hauduroy. — Les ultravirus pathogènes et saprophytes (Masson 1934).

D^r André Jacquelin. — Les tuberculoses atypiques (Masson 1939).

D^r Alexis Pissavy. — Les formes cliniques de la tuberculose du poumon et de la plèvre. (Doin 1921)

Georges Pouvreau. — Traitement biologique de la tuberculose. Principes et Méthodes. (Thèse Paris 1934)

Norbert Fethke. — Constitution chimique des substances lipoïdiques du Bacille tuberculeux et ses rapports avec l'infection bacillaire (Travail de l'Institut Pasteur, Laboratoire de la tuberculose). (Thèse Paris 1938).

Antoine Bonnefoi. — Recherches sur l'activité antigénique des protéïdes du bacille tuberculeux. (Travail du laboratoire du D^r Machebœuf à l'Institut Pasteur) (Thèse Paris 1935).

Pedro Iglesias y Betancourt. — Les Bactériémies et septicémies consécutives aux chocs médicamenteux. Etude clinique et expérimentale. (Thèse Paris 1938)

II

BIBLIOGRAPHIE PARTICULIÈRE A CHAQUE AUTEUR

Vaccin de Friedmann.

D^r Gaston Daniel. — Vaccin de Friedmann (Eugène Figuières - Paris).

D^r Calmels. — *Bacilles de Friedmann et vaccin.*

Le Courrier Médical p. 529 - 2 et 9 oct. 1938.

Le vaccin aux bacilles de Friedmann.

l'Europe Médicale n^o 19 février 1938.

Vaccin de Bruschetti.

Bruschetti. — Un vaccino curativo nella cura della tubercolosi.

(Riforma Medic. 1914 XXX p. 213 - 216.)

Vaccin de Shiga.

D. Boucher. — Le sérovaccin antituberculeux de Shiga. (Normandie médicale 1921, 46-51.)

Vaccin de Rappin.

Rappin. — Etude de la vaccination de la tuberculose et de ses différents vaccins.

(La Gazette Médic. de Nantes - 1^{er} avr. 1931).

Pruvost. — Le séro-vaccin de Rappin (Année Méd. pratique 1923 p. 389).

Vaccin du Dr Jules Auclair.

Dr Jules Auclair. — La cause de l'Immunité et le mécanisme de la vaccination contre la tuberculose humaine (Bulletin de l'Académie de Médecine n° 5 - 4 février 1930).

La vaccination préventive et curative du cobaye et du lapin contre la tuberculose humaine. Ses indications et ses effets chez l'homme. (Masson 1930)

Professeur Maurice Loeper et Roger Lesobre. — Le pancréas des tuberculeux. (Presse Méd. du 26 oct. 1938 - n° 86).

Vaccin du Pr. Dreyer of Oxford University.

Vaccine treatment of tuberculosis by a new method. (British méd. Journ. 1923, I p. 1059)

G. Dreyer. — A Specific treatment of tuberculosis.

(British Medical Journal 1923 - I p. 1065 - 67) et British Journal of experimental Pathology, June 1923 p. 146.

Vaccin d'Arima.

Le vaccin antituberculeux A.O. in Bulletin Off. intern. Hyg. publ. Août 1934 n° 8.

Vaccin du Dr A. Vaudremer.

Dr Albert Vaudremer. — *Le Bacille tuberculeux.*

Etudes bactériologiques, cliniques et thérapeutiques. (les Presses Universitaires de France, Paris 1927).

La Tuberculose, maladie sociale.

in Traité d'hygiène par L. Martin et G. Brouardel.
Tomes XXII et XXIII (S.-B. Baillière et fils 1929).

*Adaptation du bacille tuberculeux
aux milieux pauvres en substances azotées et hydro-
carbonées. Conséquences pratiques de cette adaptation
chez l'homme et les bovidés.*
(Presse Méd. n° 61 - 30 juill. 1938.)

Georges Levi. — Les Médications dermatologiques (Doin
1937).

L. Pichet. — Vaccin Vaudremer et Vaccin Bossan dans la
thérapeutique homeopathique de l'Homme (l'Homéo-
pathie Moderne du 15 novembre 1932).

Mlle Calvet. — Considérations générales sur la tuberculose,
suivie d'une contribution à l'étude du vaccin d'A. Vau-
dremer dans le syndrome tuberculeux dits chirurgicaux
(Thèse Montpellier 1928-1929).

J. Moron. — Essai de traitement de la tuberculose périto-
néale par le vaccin de Vaudremer. (Thèse Montpellier
1927-1928)

G.-L. L'Héritier. — Traitement des tuberculoses chirurgi-
cales par le vaccin de Vaudremer (Thèse Paris 1926,
n° 541).

Enrique Lera. — Contribution à l'étude du traitement des
tuberculoses chirurgicales par l'émulsion de Vaudre-
mer. (Thèse Paris 1937).

Vaccin de Spahlinger.

E.-H. Colbeck et S. Roodhouse Gloyne. — A series of cases of tuberculosis treated by Spahlinger's vaccine (the Lancet 1923, II, p. 116).

L'Affaire Spahlinger. (The Lancet 1923, II, p. 141).

Sir David Hardie. — The Spahlinger treatment of tuberculosis. (Med. Journal of Australia, 1924, II, p. 541 - 43).

Vaccin de Bossan.

D^r A. Gerard. — Le traitement de la tuberculose par le vaccin B2 de Bossan en Clientèle.
Imprimerie Paul Maury, 7, passage Ricart (13^e), 1921 -
Edition Vigot Frères.

La Clasine antituberculeuse du Professeur agrégé libre Jausion.

D^r Hubert Jausion. — Clasovaccins et clasines, travaux et résultats, 1929 - 1932, p. 155 à 157.
Edit. Babu, 11, rue de Montyon, Paris.
La Vaccinothérapie curative en Dermatologie. (le Monde médical n° 895, 1-15 févr. 1937, p. 106 - 111 - 112 et 120 - 121)

Vaccin du D^r Grimberg.

Salomon Gold. — Traitement des tuberculoses externes par l'extrait bacillaire colloïdal de Grimberg. (Thèse Paris 1938).

Vaccin du Professeur André Jousset.

Professeur Jousset. — La tuberculose, Etude pratique -
Traitement par l'Allergine (Doin 1937).

Les contre-indications de l'Allergine. (Le Progrès Méd.
n° 49 - 1^{er} déc. 1934, p. 1945 à 49)

L'Allergine n'est pas la Tuberculine.

(Presse Méd. n° 49, 20 juin 1931, p. 918).

Traitement de la tuberculose par l'Allergine.

(Presse méd. n° 22, 16 mars 1929, p. 353 - 56)

Traitement de la tuberculose par l'Allergine. Bulletin
de l'Académie de Médecine n° 40, séance du 27 déc.
1932, p. 1671.

Recherches sur le bacille de la tuberculose aviaire.

Annales de l'Institut Pasteur, sept. 1921, T. XXXV, p.
603.

Etude sur la Tuberculine.

Revue de la tuberculose (mémoires originaux). Année
1914 - 1915, n° 5, juillet 1915, p. 305 - 327 - Masson.

Le pronostic de la tuberculose par la cuti-réaction.

Bulletin de la Sté d'Etudes sur la Tuberculose - Mars
1912.

D^r Joseph Périsson. — Le traitement de la tuberculose pul-
monaire par l'Allergine, ses résultats remarquables.
Le Progrès Médical n° 53, 30 déc. 1933, p. 2.297 à 2.318.

La meilleure méthode de concevoir actuellement le trai-
tement de la tuberculose en général et de la tuber-
culose pulmonaire en particulier.

Extrait du Bulletin Médical n°s 32, 33, 34 des 6, 13,
20 août 1938.

A la librairie Arnette, Paris 1938.

Dr Paul Guérin. — Importance de la réaction de Vernes - Résorcine dans le dépistage des vrais et faux tuberculeux.

Annales Institut Prophylactique, Tome 5, n° 3, 1933, p. 263 à 287.

Dr Jean-Albert Weil. — Allergine et Tuberculine.

Presse médicale n° 40, 20 mai 1931, p. 739 - 41.

La Presse Médicale n° 81, 10 octobre 1931, p. 1490. Correspondance : Allergine et Tuberculine.

Bulletin de l'Académie de Médecine. Séance du 10 février 1931, tome CV n° 6, p. 190. (Rapport de M. Jules Renault).

Georges Denis. — Le traitement de la tuberculose en pratique de ville par les méthodes d'André Jousset (les résultats). Thèse Paris 1937.

Paul Gavrel. — Traitement de certaines tuberculoses par l'Allergine. Thèse Paris 1934.

Madeleine Barthel. — Contribution à l'étude du traitement préventif et curatif par l'Allergine des épanchements pleuraux consécutifs aux pneumothorax thérapeutique. Thèse Paris 1931.